

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(27)

2022 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.22  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 130 экз.  
Усл. печ. л. 18,75. Уч.-изд. л. 12,45.  
Зак. 170.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2022

№ 1(27)

2022

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

**А.В. Рожко**  
Опыт работы ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» по минимизации медицинских последствий катастрофы на ЧАЭС 6

**В.Н. Беляковский, В.С. Волчек**  
Особенности вакцинации от COVID-19 у пациентов онкологического профиля 12

**Д.В. Кравченко, К.В. Бронская, И.Г. Мацак, С.С. Кравченко, Д.К. Новик**  
Проведение клинических исследований: исторические аспекты и современное состояние 23

**Медико-биологические проблемы**

**М.В. Кадука, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина**  
Оценка содержания техногенных радионуклидов в пищевых продуктах Дальневосточных территорий Российской Федерации после аварии на АЭС «Фукусима-1» и доз внутреннего облучения населения данных территорий 31

**А.М. Островский, И.Н. Коляда**  
Анализ смертности населения трудоспособного возраста в Гомельской области за 2009-2019 гг. 42

**И.Г. Савастеева, В.М. Мицура, П.В. Сачек**  
Состояние здоровья населения Республики Беларусь, проживающего на территориях, загрязненных вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС 47

**Клиническая медицина**

**О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, Я.А. Боровец, Я.Л. Навменова, Т.В. Мохорт**  
Нефропротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина 53

**А.В. Величко, Е.М. Бредихин, А.А. Чулков**  
Клинико-лабораторные характеристики пациентов с субклиническим синдромом Кушинга 62

**Reviews and problem articles**

**A.V. Rozhko**  
Experience of the State institution «The Republican research center for radiation medicine and human ecology» in minimizing the medical consequences of the Chernobyl accident 6

**V. Belyakovsky, V. Volchek**  
Features of vaccination against COVID-19 in cancer patients 12

**D.V. Kravchenko, K.V. Bronskaya, I.G. Mazak, S.S. Kravchenko, D.K. Novik**  
Conduction of clinical investigations: historic aspects and current state 23

**Medical-biological problems**

**M.V. Kaduka, T.A. Bekjasheva, S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina**  
Estimation of artificial radionuclides content in the foodstuffs of Russian Federation Far East territories after the accident on the NPP «Fukushima-1» and internal exposure doses of the population of these territories 31

**A.M. Ostrovsky, I.N. Koliada**  
Mortality analysis of working age population in Gomel region for 2009-2019 42

**I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura, P.V. Sachek**  
State of health of the population of the Republic of Belarus residing in the areas contaminating after the accident at the Chernobyl NPP 47

**Clinical medicine**

**V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, Ya.A. Borovets, Ya.L. Navmenova, T.V. Mokhort**  
Nephroprotective effects of empagliflozin and vildagliptin 53

**A.V. Velichko, E.M. Bredihin, A.A. Chulkov**  
Clinical and laboratory characteristics of patients with subclinical Cushing's syndrome 62

|   |     |   |
|---|-----|---|
| <b>А.В. Жарикова, О.А. Кривошей, А.О. Жарикова, О.И. Ананченко</b><br>Возможности диагностики синдрома обструктивного апноэ сна   | 69  | <b>A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey, A.O. Zharikova, O.I. Ananchenko</b><br>Possibilities of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome  |
| <b>А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко</b><br>Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе  | 81  | <b>A.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko</b><br>Features of the state of the cardiovascular system in women with abdominal obesity and hypertensive disorders of pregnancy in the history  |
| <b>Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, С.П. Михно, А.В. Доманцевич, И.А. Искров, Н.Н. Климкович</b><br>Роль гистохимических и биохимических маркеров при прогнозировании остеодеструктивного синдрома у пациентов с плазмоклеточными заболеваниями    | 88  | <b>Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, M.Yu. Zhandarov, J.N. Pugacheva, S.P. Mihno, A.V. Doman-tsevich, I.A. Iskrov, N.N. Klimkovich</b><br>The role of histochemical and biochemical markers in predicting osteodestructive syndrome in patients with plasma cell dyscrasias          |
| <b>А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.П. Михно</b><br>Динамика содержания биомаркеров фиброза, воспаления и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты одногодичного проспективного наблюдения | 95  | <b>A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.P. Mikhno</b><br>Dynamics of the content of biomarkers of fibrosis, inflammation and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary heart disease: results of a one-year prospective follow-up |
| <b>Е.С. Корсак, Е.В. Воропаев</b><br>Препятствия на пути внедрения вакцинации против ВПЧ-инфекции   | 99  | <b>K.S. Korsak, E.V. Voropaev</b><br>Difficulties on the way to introducing HPV vaccination   |
| <b>М.В. Линков, В.М. Мицура, Е.Ю. Зайцева, А.П. Саливончик</b><br>Комплексная диагностика неврологических и психоэмоциональных нарушений у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19   | 105 | <b>M.V. Linkou, V.M. Mitsura, A.Y. Zaitsava, A.P. Salivonchik</b><br>Comprehensive diagnosis of neurological and psychoemotional disorders in patients after COVID-19 infection   |
| <b>Я.Л. Навменова, И.Г. Савастеева, Н.Ф. Чернова, Т.И. Москвичева, Е.С. Махлина</b><br>Результаты использования препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом  | 111 | <b>Ya.L. Navmenova, I.G. Savasteeva, N. F. Chernova, T.I. Moskvicheva, E.S. Makhlina</b><br>Results of denosumab used in postmenopausal women with osteoporosis   |
| <b>И.Г. Савастеева, В.Д. Селькина, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко</b><br>Основные индикаторы в оценке риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа   | 117 | <b>I. Savasteeva, V. Selkina, Y. Yarets, M. Rusalenska</b><br>Major indicators of insulin resistance in risk assessment of diabetes mellitus development  |

**В.С. Смирнов, Н.В. Галиновская**  
Клиническая характеристика пациен-  
тов с рассеянным склерозом по дан-  
ным регистра Гомельской области 124

**V.S. Smirnov, N.V. Galinovskaya**  
Clinical characteristics of patients with  
multiple sclerosis according to the regis-  
try of the Gomel region

***Обмен опытом***

***Experience exchange***

**Н.В. Карлович**  
Вторичный гиперпаратиреоз у паци-  
ентов с хронической болезнью почек:  
обоснование клинических рекоменда-  
ций по диагностике и лечению 135

**N.V. Karlovich**  
Secondary hyperparathyroidism in pa-  
tients with chronic kidney disease: sub-  
stantiation of clinical recommendations  
for diagnosis and treatment

УДК 616-071

Д.В. Кравченко<sup>1</sup>, К.В. Бронская<sup>1</sup>,  
И.Г. Мацак<sup>1</sup>, С.С. Кравченко<sup>2</sup>,  
Д.К. Новик<sup>1</sup>**ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ:  
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ**<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Активное формирование правил проведения клинических исследований (КИ) международным сообществом началось лишь с середины XX века. До этого времени было зафиксировано множество фактов грубейшего нарушения этических норм и прав субъектов КИ. По мере развития государственных и международных структур по контролю за проведением КИ ситуация улучшалась, и на сегодняшний день существует единый свод правил Находящей Клинической Практики (НКП, GCP). В обзоре литературы представлены данные по историческому развитию и современным подходам к проведению КИ.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, испытание, правила GCP

**Введение**

Клиническое исследование (клиническое испытание, КИ) – любое научное исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых лекарственных препаратов (ЛП) и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые ЛП (изучение фармакокинетики и фармакодинамики) с целью выполнения оценки их безопасности и/или эффективности. КИ также используются при изучении новых методов диагностики и лечения (в том числе хирургических) [1, 2].

В настоящее время при разработке нового ЛП ключевым этапом является КИ. На основе полученных в ходе КИ данных об эффективности и безопасности нового ЛП уполномоченный орган здравоохранения принимает решение о подтверждении или отказе в регистрации и выведении на фармацевтический рынок данного ЛП.

При этом важен анализ доклинических исследований для изучения свойств препарата в живом организме, расчета необходимой дозы, оценки побочных эффектов. Но перенос результатов исследований у животных (биоделей) на человека в полном

виде практически невозможен [3-5]. В последние годы эксперименты на животных сокращаются. Часть доклинических исследований проводится путем компьютерного моделирования (*in silico*), используются модели органов («органойды»), которые представляют собой искусственно выращенные живые клетки человека, характерные для того или иного органа, соединенные посредством 3D-биопечати, системы «орган на чипе» и другое [6-8].

**Цель исследования:** проанализировать исторические этапы и современные аспекты проведения клинических исследований в медицине.

В середине XVIII века первое в мире научно обоснованное КИ выполнил главный врач Морского Госпиталя (г. Госпорт, Великобритания) Дж. Линд. Он доказал, что зелень и цитрусовые могут предотвратить возникновение цинги (1753 г, «Трактат о цинге»).

Длительное время методология и этические аспекты КИ не были регламентированы законодательно. Даже в первой половине XX века проводилось достаточно много неэтичных исследований: бесчеловечные опыты над заключенными в фашистских лагерях смерти Германии и Японии, а также ряд других [1, 9].

В 30-е годы XX века в США стали активно использовать антибактериальные сульфаниламидные препараты против различных инфекций. В 1937 году фармацевтическая фирма «Massengill» решила выпустить удобную жидкую форму данного препарата для детей. Для лучшего растворения сульфаниламида оказался наиболее подходящим диэтиленгликоль. При этом данный растворитель является ядовитым, а доклинические и клинические исследования тогда не проводились. В том же году в Food and Drug Administration (FDA) начали поступать сообщения о смертях среди детей и нескольких взрослых после приема препарата. В ближайшее время ЛП был изъят из продажи, однако успел унести жизни более 100 человек. После этого в США при непосредственном участии FDA в 1938 году был принят закон «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах», который давал право FDA контролировать безопасность продуктов питания, косметических средств и ЛП [10-12].

Также показательным неэтичным КИ являлось исследование в г.Таскиги (США), где в 1932 году было начато изучение естественного течения сифилиса у почти 400 афроамериканцев («исследование сифилиса в Таскиги»). Пациенты не знали о своей болезни и факте их участия в КИ. Было запланировано, что исследование пройдет в две стадии: на 1-й исследователи будут просто наблюдать течение болезни, а на 2-й – пациенты начнут получать лечение единственными к тому времени малоэффективными препаратами на основе мышьяка и ртути. Но через какое-то время средств на закупку ЛП для лечения пациентов не оказалось и было решено провести проспективное исследование, где предполагалось заведомо оставить пациентов без лечения и лишь наблюдать за развитием болезни. И даже после открытия эффективности пенициллина в терапии сифилиса в 1947 году исследование в Таскиги не было прекращено, и пациенты с сифилисом не получали должное лечение. В целом исследование продолжалось 40 лет и было остановлено ввиду утечки информации в

общий доступ. Многие пациенты к тому времени погибли от сифилиса и вызванных им осложнений [1, 9, 13].

Однако основным стимулом к разработке и соблюдению всеобщих правил проведения КИ явилась так называемая «талидомидовая трагедия» (1956-1961 гг.). Талидомид, не прошедший достаточного доклинического и клинического изучения, начал продаваться в Европе как седативное средство и лекарство от тошноты для применения беременными женщинами. В более чем 40 странах были зафиксированы случаи фокомелии («тюленеобразные конечности») – врожденной аномалии развития, при которой отсутствуют проксимальные и/или средние части конечностей и соответствующих суставов. Так, с 1956 по 1962 гг. более 10000 детей во многих странах родились с подобными пороками развития, обусловленными приемом талидомида. Большинство врачей ранее такое количество случаев фокомелии не встречали, так как это довольно редкая врожденная патология. Позже была выявлена связь между приемом талидомида во время беременности и рождением детей с врожденными аномалиями, что подтвердило наличие явного тератогенного эффекта у данного ЛП [14, 15].

После этого стало очевидно, что необходим строгий государственный контроль за оборотом ЛП, и в 1962 г. в США был принят законопроект, который назвали «поправкой Кефопера-Харриса» к закону «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах». Вводилось требование к фармацевтическим фирмам перед подачей заявки на одобрение ЛП представлять в FDA доказательства эффективности и безопасности препаратов, основанные на полноценных и объективных КИ. При этом данный закон впервые ввел требование обязательного получения информированного согласия пациента на участие в КИ [16, 17].

В 1960-х годах во многих странах Европы также были приняты законы, устанавливающие обязательный государственный контроль над оборотом ЛП. В 1964 г.

впервые принята Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), которая легла в основу всех последующих рекомендаций и нормативных актов, определяющих права человека и этические обязательства врачей при проведении КИ [12-14].

Постепенно появилась необходимость в сближении требований и формировании общих международных правил проведения КИ. В 1990 г. в Брюсселе (Бельгия) состоялось совещание представителей США, Японии и Европы под названием 1-й Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH-1). Целью ICH-1 являлось формирование общих правил проведения КИ. Затем подобные конференции повторялись в 1993 г. (ICH-2; г. Орландо, США) и в 1995 г. (ICH-3; г. Йокогама, Япония). В 1996 г. международная экспертная группа окончила работу и представила единый документ «Международные гармонизированные трехсторонние правила» Good Clinical Practice (ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, ICH GCP) [2, 5, 18-20].

На сегодняшний день наилучшим стандартом проведения КИ является Надлежащая Клиническая Практика (НКП; Good Clinical Practice, GCP) – стандарт этических и научных требований к планированию, организации, проведению, мониторингу, аудиту, документированию, анализу и представлению результатов КИ, служащий гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также обеспечивающий защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования [2].

В 1997 году ICH GCP начал официально действовать в США, Евросоюзе и Японии. В России в 1998 году был принят ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федера-

ции», в основу которого был положен ICH GCP. В 2005 году адаптированный вариант ICH GCP был принят в России в качестве национального стандарта ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». С целью установления единых со странами Евросоюза, США и Японией правил НКП для государств-членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС: Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия) в 2014-2016 гг. были разработаны Правила НКП ЕАЭС, которые также основываются на ICH GCP. Это способствует обеспечению функционирования общего рынка ЛП в рамках ЕАЭС, признанию данных КИ уполномоченными органами государств-членов ЕАЭС, а также других стран [2, 12].

В Республике Беларусь правила проведения КИ регламентируются следующими документами: Статья 40 главы 8 «Проведение клинических испытаний лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Закона Республики Беларусь от 18.06.1993 г. №2435-ХІІ «О здравоохранении» (в редакции Закона Республики Беларусь от 11.12.2020 г. №94-3); Статья 7 главы 1 «Надлежащие фармацевтические практики в сфере обращения лекарственных средств», статья 17 главы 3 «Клинические исследования (испытания) лекарственных препаратов», статья 18 главы 3 «Права субъектов исследования» Закона Республики Беларусь от 20.07.2006 г. №161-3 «Об обращении лекарственных средств» (в редакции Закона РБ от 13.05.2020 г. №13-3); Постановление МЗ РБ от 7.05.2009 г. №50 «О некоторых вопросах проведения клинических испытаний лекарственных средств», которое утверждает технический кодекс установившейся практики «Надлежащая клиническая практика»; Инструкция о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные средства, утвержденная Постановлением МЗ РБ 17.04.2015 г. № 48; Правила НКП ЕАЭС (от 3.11.2016 г. №79) [2, 17, 18].

При следовании принципам НКП/ GCP (таблица) полученные результаты



**Таблица – Принципы Надлежащей Клинической Практики (НКП/GCP)**

| № п/п | Принцип  |
|-------|--|
| 1     | Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в правилах и нормативных требованиях НКП.   |
| 2     | До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения предвидимого (предсказуемого) риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск. |
| 3     | Права, безопасность и благополучие субъектов исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.  |
| 4     | Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом препарате должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.   |
| 5     | Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.  |
| 6     | Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, разрешенным/ одобренным Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК).   |
| 7     | Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач.   |
| 8     | Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.   |
| 9     | Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование.   |
| 10    | Всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.   |
| 11    | Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.   |
| 12    | Производство и хранение исследуемых препаратов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики. Исследуемые препараты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.                               |
| 13    | Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.   |

являются достоверными, а пациенты не подвергаются необоснованному риску, соблюдаются их права и конфиденциальность личной информации. Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА [2, 19, 20].

Все принципы НКП направлены на получение максимально достоверных сведений об исследуемом препарате без ущерба безопасности субъектов исследования, – любых физических лиц, участвующих в КИ в составе группы, получающей исследуемый препарат, либо в составе контрольной группы.

Гарантом исполнения принципов НКП выступает независимый этический комитет (НЭК), – независимый экспертный совет, действующий на уровне организации здравоохранения (региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который рассматривает вопросы обеспечения прав, безопасности и охраны здоровья физических лиц, участвующих в КИ, одобряет программу (протокол) КИ и последующие поправки к нему, оценивает квалификацию исследователей, наличие условий в организациях здравоохранения для проведения КИ; и в случае несоответствия правилам НКП и/или государственному законодательству вправе запретить проведение КИ,

тем самым обеспечивая некий баланс между экономической выгодой заявителя и безопасностью субъектов КИ [2].

НЭЖ в том числе фиксирует правомочность участия субъекта в КИ благодаря информированному согласию – процедуре, с помощью которой испытуемый добровольно подтверждает свое согласие на участие в конкретном КИ после ознакомления со всеми особенностями испытания, которые могут повлиять на его решение. Информированное согласие документально оформляется посредством собственноручного подписания и датирования соответствующей формы [2, 21].

Помимо правил НКП/GCP для полной безопасности пациентов существуют также правила Надлежащей Лабораторной Практики (НЛП, GLP), регулирующие порядок содержания исследовательских объектов, в которых проводятся доклинические и клинические исследования, и правила Надлежащей Производственной Практики (НПП, GMP), существующие для контроля качества производимых препаратов.

Полноценное КИ включает 4 фазы. КИ I фазы являются первым применением ЛП у человека, обычно у здорового добровольца (за исключением случаев исследований I фазы цитостатиков и противовирусных ЛП, проводимых на пациентах) с целью изучения фармакокинетических, фармакодинамических свойств и безопасности препарата. Обычно проводятся на небольшом количестве здоровых добровольцев (десятки человек) и длятся около одного года.

КИ II фазы – это пилотные контролируемые исследования, целью проведения которых является оценка эффективности и краткосрочной безопасности у пациентов с заболеванием, для лечения которого и предполагается использовать новый препарат, а также определение режимов дозирования. Фаза II КИ в зависимости от объема исследований и поставленных задач может подразделяться на фазы IIa и IIb. Данные исследования проводятся на достаточно больших группах пациентов (сотни человек). Длительность исследований II фазы составляет

от 2 до 5 лет. КИ I и II фаз проводятся большей частью для инновационных (оригинальных) ЛП. Для «дженериков» наиболее актуальны исследования III и IV фаз.

КИ III фазы являются расширенными исследованиями с участием более крупных и разнообразных групп пациентов (тысячи, реже – сотни или десятки тысяч) с целью установления баланса между безопасностью и эффективностью препарата, а также с целью определения общей и относительной терапевтической ценности в условиях, близких к реальному использованию препарата. При этом исследования эффективности и безопасности проводятся в сравнении с плацебо или со стандартной терапией. Фаза III включает испытания на пациентах в стационаре и/или амбулаторно. При амбулаторных исследованиях препарат назначается пациенту в тех условиях, в которых он будет использоваться, то есть при определенном образе жизни, особенностях питания, среды обитания. В зависимости от объема исследований и поставленных задач исследования III фазы также могут подразделяться на фазы IIIa и IIIb. Испытания фазы IIIa проводятся с целью последующей регистрации ЛП, а испытания фазы IIIb – после регистрации препарата с целью уточнения данных или определения новых показаний.

КИ IV фазы – это пострегистрационные исследования, которые начинаются только по завершении процесса регистрации ЛП. Исследования IV фазы проводятся с целью изучения отдаленной безопасности препарата, а также для получения сведений о редких нежелательных реакциях, определения терапевтической ценности и выработки стратегии дальнейшего развития препарата. КИ IV фазы предусматривают также изучение отдаленного влияния препарата на выживаемость, выявление новых побочных эффектов лекарственного вещества и новых показаний к его назначению. В исследования IV фазы оригинальных ЛП включаются тысячи пациентов (реже сотни или десятки тысяч). Длятся данные исследования в течение всего срока нахождения препарата на рынке [2, 22, 23].

Как показал опыт пандемии COVID-19, сроки прохождения этих фаз могут быть значительно сокращены (или фазы объединены), если есть большая потребность в ЛП (например, противовирусных препаратах или вакцинах) [24]. Однако это может выполняться только с учетом всех основных этических принципов НКП/GCP.

Существует множество вариантов проведения КИ (рисунок), но «золотым стандартом» проведения КИ являются рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования. Такой дизайн подразумевает разделение всей совокупности субъектов исследования на тех, кто получает исследуемый препарат, и тех, кто находится в группе контроля и получает плацебо. Распределение в группы происходит случайным образом, что позволяет свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость, при этом ни исследователь, ни испытуемый не знают результатов распределения препарата [3, 25, 26].

Для постоянного поддержания достоверности и безопасности КИ существуют различные методы оценки качества, которые подразделяются в зависимости от органа, осуществляющего проверку, и включают: мониторинг, аудит и инспекцию. Мониторинг подразумевает внутренний контроль представителями заказчика за ходом КИ и обеспечения его проведения согласно протоколу КИ и действующим нормативно-правовым актам. Аудит осуществляется для тех же целей, но при этом аудитор не участвует в проведении КИ и не зависит от причастных к проведению данного исследования структур. Отличие инспекции от предыдущих методов оценки качества заключается в проведении данного метода официальными регуляторными органами, например, Министерством Здравоохранения РБ, унитарным предприятием «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и государственными органами зарубежных стран, уполномоченными для проведения инспекций.

В ходе КИ и при его окончании для оценки результатов КИ какого-либо лекарственного средства составляются промежуточные и окончательный отчеты о КИ,

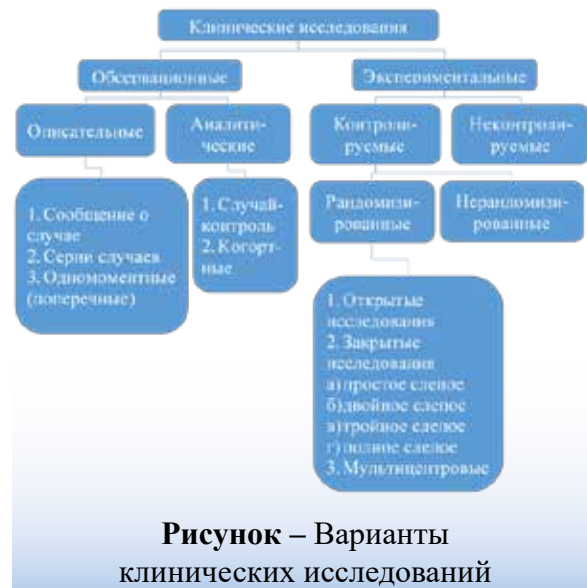


Рисунок – Варианты клинических исследований

и окончательный отчеты о КИ, включающие в себя описание клинических и статистических методов, результаты анализа данных испытания, а также информацию обо всех возникших в ходе КИ побочных реакциях и побочных явлениях. Данные отчеты предоставляются исследователем заявителю, в НЭК и регуляторные органы [2, 22, 27].

### Заключение

Таким образом, на сегодняшний день мировым сообществом принят унифицированный свод правил проведения КИ, отвечающий высокому уровню безопасности для субъектов КИ и предполагающий получение объективно высококачественных ЛП на фармацевтическом рынке. Однако, к сожалению, еще не решены все проблемы проведения КИ ввиду постоянной гонки производителей за экономической выгодой, их попыток махинаций и пренебрежением основными правилами КИ. Это требует дальнейшего совершенствования государственных и международных структур по контролю за проведением КИ.

### Библиографический список

1. Мелихов, О.Г. Клинические исследования / О.Г. Мелихов. – М.: Атмосфера, 2013. – 205 с.
2. Правила GCP: Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

- <http://www.eurasiancommission.org> – Дата доступа: 20.12.2021.
3. Филиппенко, Н.Г. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных / Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин // Методические рекомендации для аспирантов и соискателей медицинских ВУЗов. – Курский государственный медицинский университет. – 2010. – 26 с.
  4. Geysels, Y. The New European Union Regulation for Clinical Trial / Y. Geysels, C.A. Bamford, R.H. Corr // *Clinical researcher*. – 2017. – P.30-37.
  5. International Council for Harmonization [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.ich.org/about/history.html>. – Дата доступа: 20.12.2021.
  6. Organ-on-chip models: Implications in drug discovery and clinical applications / R. Mittal [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2019. – Vol. 234(6). – P. 8352-8380. doi: 10.1002/jcp.27729. PMID: 30443904.
  7. Organoid: Next-Generation Modeling of Cancer Research and Drug Development / J Liu [et al.] // *Front Oncol*. – 2022. – 11:826613. doi: 10.3389/fonc.2021.826613. PMID: 35155215; PMCID: PMC8831330.
  8. Grafting of 3D Bioprinting to In Vitro Drug Screening: A Review. / J. Nie [et al.] // *Adv Healthc Mater*. – 2020. – 9(7):e1901773. doi: 10.1002/adhm.201901773. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125787.
  9. Якусевич, В.В. Клинические исследования лекарственных средств. Что видим? Как трактуем? Где истина? / В.В. Якусевич // *Медицинская этика*. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 83-92.
  10. Уйба, В.В. Биомедицинская безопасность и этика клинических исследований / В.В. Уйба, Р.М. Хаитов, Т.А. Гуськова // *Физиология и патология иммунной системы*. – 2010. – № 11. – С. 26-32.
  11. Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии / С.А. Бойцов [и др.]. – 2 издание. – Москва: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. – 2013. – 208 с.
  12. Хасанова, Г.М. Правовое регулирование клинических исследований лекарственных средств и его проблемы / Г.М. Хасанова, Э.Р. Исаков // *Вестник Уфимского юридического института МВД России*. – 2016. – № 3 (73). – С. 22-26.
  13. Алеева, Г.Н. Основные принципы проведения клинических исследований лекарственных средств / Г.Н. Алеева, В.В. Полторанов, А.Н. Коношкова // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. – 2011. – № 4(6). – С. 41-45.
  14. How a data-driven quality management system can manage compliance risk in clinical trials / S. Djali [et al.] // *Drug Information Journal*. – 2010. – Vol. 44. – P. 359-373.
  15. Jena Sapana Chavan, G.B. Implementation of Good Laboratory Practices (GLP) in basic scientific research / G.B. Jena Sapana Chavan // *Translating the concept beyond regulatory compliance Regulatory Toxicology and Pharmacology* – 2017. – Vol. 89. – P. 20-25.
  16. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований / В.А. Меркулов [и др.] // *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2014. – № 1. – С. 20-26.
  17. Трапкова, А.А. Государственный контроль за проведением доклинических и клинических исследований лекарственных средств для медицинского применения / А.А. Трапкова, М.Е. Врубель // *Вестник Росздравнадзора*. – 2019. – №2. – С. 50-55.
  18. Аликов, А.В. Нормативная база проведения клинических исследований в мире и в России / А.В. Аликов, С.Д. Марченко // *Фармация*. – 2018. – Т. 67, № 8. – С. 3-8.
  19. Kleppinger, C.F. Building quality in clinical trial with the use of a quality system / C.F. Kleppinger, L.K. Ball // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 51 (S1). – P. 111-116.
  20. Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications / R.E. da Silva [et al.] // *International Journal of Clinical Trials*. – 2016. – Vol. 3, №1. – P. 1-8.
  21. Нурашева, Э.Е. Информированное согласие в клинических исследованиях лекарственных средств / Э.Е. Нурашева // *Фармация Казахстана*. – 2015. – № 5(168). – С. 15-17.
  22. Vyas, N.R. Future of risk-based monitoring in clinical trials / N.R. Vyas // *International Journal of Clinical Trials*. – 2020. – Vol. 7 №3. – P. 221-228.
  23. A retrospective study: root cause analysis of reported serious adverse event and development of corrective action and preventive action for deviated serious adverse event reports at a clinical trial site management office / D. Raddi [et al.] // *International Journal of Clinical Trials*. – 2020. – Vol. 7 №3. – P.194-199.
  24. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials / D.V. Mehrotra [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2021 Feb. – 174(2). – P. 221-228. doi: 10.7326/M20-6169.
  25. Гржибовский, А.М. Исследование типа «случай-контроль» в здравоохранении / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // *Наука и здравоохранение*. – 2015. – №4. – С. 5-17.
  26. Гржибовский, А.М. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов // *Наука и здравоохранение*. – 2015. – №2. – С. 5-18.
  27. Challenges and threats of investigator-initiated multicenter randomized controlled trials: the BACE trial experience / K. Vermeersch [et al.] // *International Journal of Clinical Trials*. – 2019. – Vol. 6, №4. – P.175-184.

**D.V. Kravchenko, K.V. Bronskaya, I.G. Mazak, S.S. Kravchenko, D.K. Novik**

**CONDUCTION OF CLINICAL INVESTIGATIONS:  
HISTORIC ASPECTS AND CURRENT STATE**

The active formation of the rules for conducting clinical investigations (CI) by the international community began only in the middle of the 20th century. By that time, many facts of the grossest violation of ethical norms and the rights of CI subjects have been recorded. With the development of state and international structures for monitoring the conduct of clinical investigations, the situation improved and today there is a single set of rules for Good Clinical Practice (GCP). The literature review presents data on the historical development and modern approaches to conducting of clinical investigations.

**Key words:** *clinical investigation, trial, Good Clinical Practice guidelines*

*Поступила 16.03.22*