

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОРРЕКТОР С ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ РУНИХОЛ®: ОТ СКРИНИНГА ДО КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Стельмах В.В.¹, Трашков А.П.², Коваленко А.Л.³, Козлов В.К.¹, Саватеева-Любимова Т.Н.³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук

³ Институт токсикологии ФМБА

METABOLIC CORRECTOR WITH HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES RUNIHOL®: FROM SCREENING TO CLINICAL TESTING

Stelmakh V.V.¹, Trashkov A.P.², Kovalenko A.L.³, Kozlov V.K.¹, Savateeva-Lyubimova T.N.³

¹ North West State Medical University. I.I. Mechnikov

² Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after IM Sechenov Russian Academy of Sciences

³ Institute of Toxicology FMBA

Стельмах Виктория Валерьевна — к.м.н., доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии.

Трашков Александр Петрович — к.м.н., доцент, заведующий отделом экспериментальной фармакологии Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук.

Коваленко Алексей Леонидович — д.б.н., ведущий научный сотрудник Института токсикологии ФМБА.

Козлов Виктор Константинович — д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра клинической лабораторной диагностики.

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор, Институт токсикологии ФМБА.

Стельмах Виктория Валерьевна
Stelmakh Viktory V.
Lednik-07@mail.ru

Резюме

Цель: доклиническое и клиническое изучение I фазы нового отечественного метаболического корректора с гепатопротективными свойствами — Рунихол®. **Материал и методы:** доклиническое изучение безопасности препарата Рунихол® проводилось на моделях острой и хронической токсичности в опытах на грызунах (белые крысы обоего пола) и кроликах в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. Изучение специфических видов токсичности препарата Рунихол® включало в себя изучение аллергенности, иммунотоксичности, изучение возможного эмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного действия препарата. Изучение гепатопротективной активности препарата Рунихол® проводилось на стандартных моделях токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl₄), фенацетином, этанолом, противотуберкулезными препаратами, а также в экспериментальной модели развития фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени различной степени тяжести, в моделях радиационно-токсического поражения у самцов-альбиносов серых крыс. В качестве референс-препаратов использовали Гептрал, Эссенциале Н, Ремаксол. В открытое не сравнительное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Рунихол® в лекарственной форме таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой было включено 30 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, подписавших форму информированного согласия на участие в исследовании, которые были разделены на 3 группы по 10 человек в каждой. **Результаты.** В результате доклинического изучения общетоксического действия препарата Рунихол® у исследуемых животных не установлено проявлений токсичности (как острой, так и хронической). Препарат Рунихол® не обладает эмбриотоксическим и мутагенным эффектом и не влияет на репродуктивную функцию экспериментальных животных, не оказывает отрицательного влияния на специфический и неспецифический иммунный ответ, не обладает сенсибилизирующими свойствами и не инициирует развития аллергического воспаления. **Выводы.** Результаты проведенных исследований изучения специфической активности препарата Рунихол® позволили установить его абсолютную безопасность для лабораторных животных, а также выявить высокую фармакологическую эффективность, не уступающую эффективности официальным препаратам — Гептралу, Эссенциале форте Н и Ремаксолу при экспериментальных токсических гепатитах, вызванных четыреххлористым углеродом, фенацетином, этанолом, а так же в экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: Рунихол®, доклинические исследования, клинические исследования, специфическая активность, токсичность, безопасность, эффективность.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 131 (7): 101–105

Актуальность проблемы

Несмотря на определенные успехи в гепатологии, приходится констатировать, что сохраняется неуклонный рост заболеваемости и смертности от хронических заболеваний печени. Хронические гепатиты и циррозы печени занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах мира, наиболее частыми причинами развития цирроза печени являются хроническая интоксикация алкоголем и вирусные гепатиты наряду с аутоиммунными болезнями печени, болезнями обмена веществ и др. [1].

Популяционные и клинические исследования убедительно свидетельствуют о значительном поражении населения земного шара метаболическим синдромом с его органными проявлениями — развитием сердечно-сосудистых рисков и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2, 3]. НАЖБП достигла масштабов эпидемии и является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени в Западной Европе. 20–30% взрослого населения западных стран страдают неалкогольной жировой болезнью печени, ее распространенность увеличивается до 90% при ожирении или сахарном диабете; у таких пациентов повышен риск развития выраженного фиброза и цирроза печени [4].

Высокий риск летального исхода от осложненной портальной гипертензии, гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии и комы, существенное ограничение в ряде случаев этиотропного лечения обуславливает поиск оптимальных методов патогенетической терапии [5].

При хронических диффузных заболеваниях печени независимо от этиологии интенсификация

процессов перекисного окисления липидов является важным патогенетическим фактором гепатоцеллюлярного повреждения [6, 7]. В результате доминирования процессов окислительного стресса и повреждения митохондрий происходит гибель гепатоцитов путем апоптоза или некроза [8], что способствует прогрессии фибротических процессов в печени [9]. Нарушения процессов тканевого дыхания в условиях оксидативного стресса и гипоксии в значительной степени коррелируют с морфологическими изменениями митохондрий, нарушениями процессов окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования [10].

В этой связи перспективной является гепатопротекция, блокирующая окислительный стресс. Эффекты производных янтарной кислоты — сукцинатов — направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции и восстановление утраченной при гипоксии и оксидативном стрессе энергосинтезирующей функции клеток, поэтому подобные препараты относят к энерготропным антигипоксантам [11]. Лекарственные средства метаболического типа действия, способные эффективно корректировать метаболизм клеток и их энергетический обмен, всё шире используются при различных заболеваниях как полноценный компонент комплексной патогенетической терапии [12, 13, 14].

На основании вышеизложенного, метаболическую композицию Рунихол®, обладающую антиоксидантным/антигипоксантным и гепатопротекторным действием можно рассматривать как перспективный гепатопротекторный метаболический корректор.

Материал и методы

Исследуемый препарат

Рунихол® представляет собой комплексный лекарственный препарат, в таблетированной форме, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, используемый как метаболический корректор с гепатопротективными свойствами и антиоксидантной активностью пластических процессов.

Рунихол® — состав на одну таблетку: *активные компоненты*: янтарная кислота — 0,250 г, рибоксин (инозин) — 0,100 г, таурин — 0,050 г, метионин — 0,050 г; *вспомогательные вещества* — 0,184 г:

Доклиническое изучение безопасности

Доклиническое изучение безопасности препарата Рунихол® проводилось в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств [15].

Изучение острой токсичности препарата проводилось на беспородных крысах при пероральном способе введения в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксона. Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 дней. Среди регистрируемых показателей учитывались: летальность, симптоматика отравления, общее состояние и поведение животных, потребление корма и воды,

крахмал картофельный, повидон, целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат, гипромеллоза, полисорбат-80; *кишечнорастворимая оболочка* — 0,061 г: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер, тальк, титана диоксид, триэтилцитрат, кремния диоксид коллоидный, натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат.

Выпущен ООО «Научно-технологической фармацевтической фирмой «ПОЛИСАН» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»).

изменение массы тела. В конце эксперимента всем животным проводилось вскрытие, макроскопическое исследование с определением массовых коэффициентов внутренних органов.

Изучение хронической токсичности проводили в опытах на грызунах (белые крысы обоего пола) и кроликах. Препарат вводили в нескольких дозах: оптимальной эффективной дозе, а так же дозах, многократно превышающих терапевтическую. В ходе проведения опыта изучали влияние Рунихола® на общее состояние и вес подопытных животных, функциональное состояние печени

и почек, картину периферической крови, состояние сердечно-сосудистой системы, патоморфологическую картину в внутренних органах.

Изучение специфических видов токсичности препарата Рунихол® включало в себя изучение аллергенности и иммунотоксичности. Для оценки иммунотоксических свойств препарата Рунихол® исследовали показатели неспецифического, специфического гуморального и клеточно-иммунитета мышей, оценивали его влияние

Изучение специфической активности

Изучение гепатопротективной активности препарата Рунихол® проводилось на стандартных моделях токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl₄), фенацетином, этанолом, противотуберкулезными препаратами, а также в экспериментальной модели развития фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени

Клиническое исследование I фазы

Клиническое исследование по изучению безопасности и фармакокинетики препарата Рунихол® проводилось в Российской академии медицинских наук, филиале «клиническая фармакология» учреждения Российской академии медицинских наук научного центра биомедицинских технологий РАМН на базе ГУЗ ГКБ № 23 им. «Медсантруд» в соответствии с этическими нормами, определенными Правилами проведения качественных клинических испытаний в РФ и Хельсинской декларацией [18,19].

В открытое не сравнительное исследование по оценке безопасности и переносимости препарата Рунихол® в лекарственной форме таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, было включено 30 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет, подписавших форму информированного согласия на участие в исследовании, которые были разделены на 3 группы по 10 человек в каждой. Никто из добровольцев, включенных в исследование не имел хронических заболеваний сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, эндокринной, мочевыделительной систем, кроветворения и желудочно-кишечного тракта, хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, туберкулеза, ВИЧ, сифилиса, гепатита С и В, положительных тестов RW, ВИЧ, острых инфекционных заболеваний менее чем за 4 недели до начала исследования, злокачественных новообразований, аутоиммунных, аллергических заболеваний и/или реакций (в том числе в анамнезе). Никто из добровольцев не был донором крови и не имел какой-либо существенной потери крови в течение 3 месяцев до начала исследования, не принимал никаких лекарственных препаратов и биологически активных добавок, не подвергался каким-либо медицинским вмешательствам во время участия в исследовании, не участвовал в другом клиническом исследовании в течение 4-х недель до назначения исследуемого препарата.

В ходе исследования была проведена оценка переносимости и безопасности препарата Рунихол®, изучалась фармакокинетика препарата после

на массу лимфоидных органов и их клеточность. Изучение возможного эмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного действий проводилось на нелинейных белых крысах массой 190–210 г. В каждую из экспериментальных групп включено по 20 особей. Исследования выполнены в соответствии с требованиями ГФК МЗ РФ, введение препарата осуществлялось в максимальной суточной и 10-кратной максимальной суточной дозах.

различной степени тяжести, в моделях радиационно-токсического поражения у самцов-альбиносов серых крыс. В качестве референс-препаратов использовали Гептрал, Эссенциале Н, Ремаксол. Моделирование неалкогольной жировой болезни печени воспроизводили по методике Z. Ackerman et al., 2005 [16] в модификации [17].

однократного перорального приема 1, 2 и 4-х таблеток. Основными показателями безопасности и переносимости являлись частота возникновения и тип нежелательных явлений, их тяжесть и связь с приемом препарата, динамика лабораторных показателей, результаты клинического и инструментального обследования.

Динамику концентрации действующих веществ в плазме крови добровольцев, определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием (янтарная кислота), с электрохимическим детектированием (метгенин, инозин), с флуориметрическим детектированием (таурин).

В ходе исследования оценивались следующие фармакокинетические характеристики: площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}); максимальная концентрация вещества в плазме крови (C_{max}); время достижения максимальной концентрации (T_{max}); период полувыведения ($T_{1/2}$); — среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT); — общий клиренс препарата, мл/мин (Cl) — параметр, характеризующий скорость «очищения» организма от лекарственного препарата.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Acer, Intel® Pentium® dual-core processor T2330, с использованием программ GraphPad InStat, Biostat, Microsoft Office Excel 2007.

Рассчитывались средние значения по группам (Mean), средняя геометрическая (G.mean), стандартное отклонение (S. D.), стандартная ошибка (S. E.), коэффициент вариации (C. V.). Достоверность различий оценивалась с использованием непарного критерия Манна-Уитни. Для оценки достоверности гендерных различий в группах использовался тест Фишера. При обработке клинических данных для оценки статистической значимости различий качественных признаков до и после приема препарата был применен непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате доклинического изучения общетоксического действия препарата Рунихол® у исследуемых животных не установлено как проявлений острой токсичности при применении высоких доз препарата, так и в условиях хронической токсичности развития патологических сдвигов со стороны общего состояния и поведения животных, токсического воздействия на сердечно-сосудистую деятельность, морфологический состав периферической крови и костного мозга, на функциональное состояние печени и почек, белковый, углеводный, жировой и электролитный виды обмена веществ. Согласно полученным данным, препарат Рунихол® не обладает иммунотоксическими свойствами: не оказывает отрицательного влияния на специфический и неспецифический иммунный ответ, не обладает сенсibilизирующими свойствами и не инициирует развития аллергического воспаления. Изучаемый препарат не обладает эмбриотоксическим и мутагенным эффектом и не влияет на репродуктивную функцию экспериментальных животных.

Результаты проведенных исследований изучения специфической активности препарата Рунихол® позволили установить его абсолютную безопасность для лабораторных животных, а также выявить высокую фармакологическую эффективность, не уступающую эффективности официальным препаратам — Гептралу, Эссенциале форте Н и Ремаксолу при экспериментальных токсических гепатитах, вызванных четыреххлористым углеродом, фенацетином, этанолом, а так же в экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни печени.

Экспериментальная модель развития фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени различной степени тяжести у самцов-альбиносов серых крыс предусматривает развитие патологии печени (стеатоза с последующим переходом к более тяжелой форме — стеатогепатиту) на фоне появляющихся в ходе эксперимента нарушений в ключевых видах обмена — липидном и углеводном (модуляция метаболического синдрома). При оценке эффективности препарата Рунихол® на моделях неалкогольной жировой болезни печени установлено профилактическое действие препарата, заключающееся в сдерживании прогрессирования нарушений в углеводном обмене на стадии стеатогепатита у лабораторных крыс, профилактика прогрессирования атерогенной дислипидемии (по уровню общего холестерина, триглицеридов) на стадии стеатогепатита, снижение выраженности синдрома цитолиза (по уровню аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), уменьшение проявлений внутрипеченочного холестаза (по уровню щелочной фосфатазы) при развитии метаболического синдрома и НАЖБП у лабораторных крыс.

Изучение фармакологической активности препарата Рунихол® при хроническом отравлении обедненным ураном выявило наличие гепато- и нефропротективного действия. На основании проведенного исследования эффективности Рунихола® при повреждении печени противотуберкулезными препаратами установлен выраженный антихолестатический эффект исследуемого препарата

(по сравнению с Гептралом), положительное влияние на гистологическую активность в ткани печени.

Таким образом, наряду с доказанной безопасностью препарата Рунихол® по экспериментальным данным установлена высокая эффективность его применения при токсических поражениях печени различного генеза. Применение препарата положительно влияет на клинические проявления токсического гепатита, интегральные показатели экспериментальных животных (динамика массы тела, относительная масса печени), биохимические маркеры цитолиза и холестаза (активность аланин-, аспартатаминотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, концентрация билирубина сыворотки), антиоксидантную (показатель длительности гексеналового сна) и белковосинтетическую функции печени. При гистологическом исследовании ткани печени у животных с токсическим гепатитом установлено, что применение препарата Рунихол® полностью нивелирует проявления жировой дистрофии печени.

Результаты клинического исследования I фазы свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности препарата Рунихол® при его однократном пероральном введении в дозе 1, 2 и 4 таблетки. Исследуемый препарат хорошо переносился участниками исследования во всех изучаемых дозовых режимах. Данные физикального осмотра волонтеров на фоне применения препарата Рунихол® свидетельствовали об отсутствии динамики самочувствия, клинически значимых изменений со стороны кожных покровов, видимых слизистых, внутренних органов, нервной системы и психического статуса. Не было клинически значимых изменений и статистически достоверной динамики показателей общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. Не было также достоверной динамики показателей жизненно-важных функций организма и данных ЭКГ.

На основании изучения фармакокинетики препарата Рунихол® после однократного перорального приема 1, 2 и 4-х таблеток установлено, что все действующие вещества, входящие в состав препарата, быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация достигается через 1,5–2,5 ч после приема препарата Рунихол®. Через 10 ч после приема концентрации действующих веществ (инозина, метионина, таурина и янтарной кислоты) незначительно превышают значения эндогенных. Все фармакокинетические параметры компонентов таблетированного препарата Рунихол® находятся в удовлетворительном диапазоне. Максимальная концентрация янтарной кислоты в крови 12,8 мкг/мл наступает через 2,4 часа. Среднее время удерживания — 6,5 часов. Метаболизируется в цикле Кребса до воды и углекислого газа с выделением энергии. Максимальная концентрация инозина в крови 591 нг/мл наступает через 1,5 часа, период полувыведения — 2,7 часа. Среднее время удерживания составляет 3,7 часа. Метаболизируется в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты. В незначительном количестве выделяется почками.

Максимальная концентрация метионина в крови 4,4 мкг/мл наступает через 1,6 часа, период полувыведения — 2,7 часа. Среднее время удерживания — 4,3 часа. Метионин подвергается метаболизму в печени, проникает через гематоэнцефалический барьер, выводится почками в небольшом количестве. Максимальная концентрация таурина в крови 3,1 мкг/мл наступает через 1,6 часа, период

полувыведения составляет 3,2 часа, Среднее время удерживания — 4,2 часа. Соединяется в печени с желчными кислотами, впоследствии экскретируется с желчью в тонкую кишку, где участвует в эмульгировании и всасывании жиров, проникает через гематоэнцефалический барьер, играя роль тормозного нейромедиатора. Использование Рунихола® не приводит к его кумуляции в организме.

Заключение

Создание новых лекарственных средств, сочетающих гепатопротективное, антиоксидантное действие со свойствами метаболического корректора является одной из актуальных задач современной медицины. Это диктуется полиэтиологичностью хронических диффузных заболеваний печени, частым сочетанием нескольких этиологических факторов, высокой распространенностью метаболического синдрома с развитием органных поражений, в том числе и неалкогольной жировой болезни печени.

В этой связи имеется необходимость разработки и практического внедрения новых лекарственных средств, сочетающих эффективную гепатопротекцию с метаболической коррекцией. Механизм действия препарата Рунихол®, как цитопротектора, опосредуется биологическими (антигипоксантами, антиоксидантами и энергетическими) эффектами его активных компонентов: янтарной кислоты, рибоксина (*инозин*), метионина и таурина.

Комплексный препарат Рунихол® обладает выраженной специфической фармакологической активностью, направленной на коррекцию метаболических нарушений и нарушений энергетического обмена при гипоксических состояниях различного генеза. При этом активные компоненты обладают взаимопотенцирующими эффектами и определяют лечебную эффективность данного фармакологического комплекса.

Анализируя в целом терапевтический потенциал сукцинатсодержащих препаратов, к которым принадлежит Рунихол®, можно с уверенностью сказать, что данные, полученные при проведении доклинических исследований, станут основой для формирования принципиально новой фармакологической платформы создания широкого спектра лекарственных средств для лечения хронических диффузных заболеваний печени, метаболического синдрома с органными поражениями.

Литература

1. Тинсли Р. Харрисон. Внутренние болезни. Пер. с англ. Под ред. Алипова Н. Н., Тимофеевой Е. Р. Москва; Практика: 2002.
2. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17: 186–190.
3. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003; 37: 917–923.
4. de Alwis NMW, Day C. P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol 2008; 48: 104–112.
5. Заривчацкий М. Ф., Каменских Е. Д., Мугатаров И. Н. Оценка эффективности ремаксол у больных циррозом печени. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова 2013; 3: 79–82.
6. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэдрей У. С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Пер. с англ. Под ред. Н. А. Мухина. Москва; ГЭОТАР-Медиа: 2011.
7. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. и др. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб; СпецЛит 2011: 241–269.
8. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Часть 1. СПб; Элби: 1999.
9. Koruk M., Aksoy H., Akca F., Onuk M. D. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32: 252–256.
10. Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA 2008 Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. World J Gastroenterol 14:193–199.
11. Суханов Д. С., Петров А. Ю., Романцов М. Г., Александрова Л. Н. и др. Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными иницирующими агентами. Фундаментальные исследования. 2011; 5: 159–169.
12. Радченко В. Г., Баскович Г. А., Стельмах ВВ. Реамберин в комплексной терапии хронических гепатитов. Мир медицины 2001; 9–10: 19–22.
13. Стельмах ВВ., Радченко В. Г., Козлов В. К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах. Терапевтический архив 2011; 2: 67–71.
14. Суханов Д. С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксол и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Терапевтический архив 2012; 84 (11): 26–29.
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: ЗАО «Гриф и К»; 2012.
16. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O et al. Fructose-Induced Fatty Liver Disease. Hypertension 2005; 45: 1012–1018.
17. А. П. Трашков, А. Г. Васильев, А. Л. Коваленко и др. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78 (3): 17–21.
18. Приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации».
19. Национальный стандарт РФ от 04.01.2006 «Надлежащая клиническая практика».