

УДК 615.9:614.2

<https://doi.org/10.24959/nphj.26.216>

А. М. Дорошенко, Ж. М. Полова, А. І. Дорошенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Значення доклінічних досліджень для оцінки безпеки лікарських засобів та системи фармаконагляду

Мета роботи – аналіз сутності, типів та методологічних підходів доклінічних досліджень, а також їхньої ролі у формуванні профілю безпеки лікарських засобів і підтримці системи фармаконагляду.

Матеріали та методи. Огляд регуляторних документів, міжнародних стандартів та наукових публікацій щодо доклінічних досліджень та їхнє значення в оцінці безпеки лікарських засобів та системи фармаконагляду.

Результати та їхнє обговорення. Доклінічні дослідження є важливими для оцінки безпеки лікарських засобів, оскільки дозволяють отримати дані про механізми їхньої дії, вплив на життєво важливі органи і токсикологічний профіль. Їхні результати екстраполюють на людину з урахуванням міжвидових відмінностей. Дотримання принципів належної лабораторної практики в дослідженнях з безпеки і токсичності гарантує достовірність і відтворюваність отриманих даних. У системі фармаконагляду доклінічні дослідження відіграють важливу роль, оскільки дозволяють ідентифікувати нові ризики, уточнювати механізми підозрюваних небажаних реакцій, підтверджувати або спростовувати сигнали безпеки та оцінювати причинно-наслідкові зв'язки у разі обмежених клінічних даних. Вони також допомагають визначати можливі класові ефекти, органи-мішені токсичності та доповнюють інформацію про ризики, які неможливо дослідити в людини з етичних міркувань. Завдяки цьому доклінічні моделі залишаються важливим інструментом формування профілю безпеки та підтримки регуляторних рішень.

Висновки. Доклінічні дослідження є важливим елементом оцінки безпеки лікарських засобів і функціонування системи фармаконагляду. Вони формують фундамент для прогнозування ризиків, допомагають в інтерпретації постмаркетингових сигналів та використовуються в ухваленні регуляторних рішень. Подальший розвиток технологій посилюватиме їхню роль, водночас поступово розширюючи можливості альтернативних моделей, спрямованих на зменшення використання тварин у дослідженнях.

Ключові слова: лікарські засоби; доклінічні дослідження лікарських засобів; оцінка безпеки лікарських засобів; мінімізація ризиків; фармаконагляд; система фармаконагляду; геронтологічні пацієнти; педіатричні пацієнти.

A. M. Doroshenko, Zh. M. Polova, A. I. Doroshenko
Bogomolets National Medical University, Ukraine

The importance of preclinical studies for the drug safety assessment and the pharmacovigilance system

Aim. To analyze the essence, types and methodological approaches of preclinical studies, as well as their role in forming the drug safety profile and supporting the pharmacovigilance system.

Materials and methods. Regulatory documents, international standards and scientific publications concerning preclinical studies and their significance in the drug safety assessment and the functioning of the pharmacovigilance system were reviewed.

Results. Preclinical studies are essential for assessing the safety of medicinal products as they provide data on the mechanisms of action, effects on vital organs and the toxicological profile. Their results are extrapolated to humans taking into account interspecific differences. Compliance with Good Laboratory Practice principles in safety and toxicity studies guarantees the reliability and reproducibility of the data obtained. Within the pharmacovigilance system, preclinical studies play an important role as they allow us to identify new risks, clarify the mechanisms underlying suspected adverse reactions, confirm or refute safety signals, and evaluate causal relationships when clinical data are limited. They also help determine potential class effects, target organs of toxicity and supplement information on risks that cannot be studied in humans for ethical reasons. Thus, preclinical models remain an important tool for forming the safety profile and supporting regulatory decision-making.

Conclusions. Preclinical studies are a key component in assessing the safety of medicinal products and the functioning of the pharmacovigilance system. They form the basis for predicting risks, support the interpretation of post-marketing safety signals and are used in regulatory decision-making. Further technological development will strengthen their role while gradually expanding the potential of alternative models aimed at reducing the use of animals in research.

Keywords: medicinal products; non-clinical studies of medicinal products; medicinal product safety assessment; risk minimization; pharmacovigilance; pharmacovigilance system; geriatric patients; pediatric patients.

Вступ. Забезпечення безпеки лікарських засобів (ЛЗ) є одним із ключових завдань сучасної системи охорони здоров'я та органів державного регуляторного контролю. Центральним елементом цього процесу є фармаконагляд – наукова та практична діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням

та запобіганням небажаним реакціям або будь-яким іншим проблемам, пов'язаним із безпекою та ефективністю ЛЗ [1]. Для реалізації цих завдань функціонує система фармаконагляду – організований комплекс заходів, призначений для моніторингу безпеки ЛЗ, виявлення змін у їхньому співвідношенні

«користь/ризик» і забезпечення виконання відповідних обов'язків власниками реєстрації та державними органами [1].

Оцінка співвідношення «користь/ризик» є динамічним процесом, що потребує всебічного аналізу даних про ефективність і безпеку ЛЗ на всіх етапах їхнього життєвого циклу. Важливу роль у формуванні первинної доказової бази відіграють доклінічні дослідження (ДД), які проводяться до початку застосування ЛЗ у людей. Саме вони дозволяють виявити потенційні органи-мішені небажаної дії з урахуванням міжвидової екстраполяції, з'ясувати механізми виникнення небажаних явищ, отримати додаткову інформацію щодо безпеки в ситуаціях, коли проведення досліджень у людей є неетичним (наприклад, за високих доз або у вразливих вікових групах), а також забезпечують наукову основу для прогнозування рідкісних чи відстрочених реакцій, оцінки ризиків за довготривалого застосування та ідентифікації можливих класових ефектів.

Водночас ДД не обмежуються лише доклінічним етапом розробки. У межах фармаконагляду вони можуть проводитися і після реєстрації ЛЗ, коли виникає потреба уточнити механізми небажаних реакцій, оцінити нові ризики, підтвердити або спростувати сигнали, що з'явилися під час постмаркетингового моніторингу.

Мета роботи. З огляду на значення ДД для формування профілю безпеки ЛЗ та підтримки системи фармаконагляду метою цієї статті було розглянути сутність ДД, їхні основні типи, основні методологічні підходи й стандарти проведення та роль у забезпеченні комплексної оцінки ризиків, пов'язаних із застосуванням ЛЗ.

Матеріали та методи. Огляд регуляторних вимог та наукових публікацій щодо ролі ДД в оцінці безпеки ЛЗ.

Результати та їхнє обговорення

1. Поняття про доклінічні дослідження

Доклінічні дослідження (ДД) – це комплекс хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень, які є невід'ємним етапом у розробці нових ЛЗ і проводяться для оцінки фармакологічної активності, фармакокінетики та безпеки ЛЗ із використанням лабораторних тварин і методів *in vitro*. Такі дослідження необхідні для кращого розуміння механізмів дії ЛЗ, його молекулярних мішеней в організмі, терапевтичних та небажаних ефектів. Результати таких досліджень виявляються у мінімізації та прогнозуванні ризиків для учасників клінічних випробувань і, врешті-решт, широкого кола пацієнтів після реєстрації ЛЗ [2-5].

Термін «доклінічні» буквально означає, що такі дослідження проводяться перед початком перших клінічних досліджень ЛЗ [2, 4]. Однак на практиці ДД можуть проводитися впродовж клінічного розроблення ЛЗ і за потреби навіть після реєстрації ЛЗ. Через це нерідко замість терміна «доклінічні дослідження» (*pre-clinical studies*) в англійській літературі частіше

використовується термін «неклінічні» (*non-clinical studies*). В україномовних наукових публікаціях термін «доклінічні дослідження» вживається в обох із запропонованих значень.

Систематичні ДД для оцінки фармакологічної активності та безпеки ЛЗ почали переважно проводитися вже з початку ХХ сторіччя, хоча окремі випробування ЛЗ на тваринах проводилися і задовго до цього часу. Проте питання про достатність результатів доклінічних випробувань нових ЛЗ для оцінки їхньої безпеки найбільш гостро постало після талідомідової трагедії 1959–1961 рр., коли внаслідок застосування вагітними жінками талідоміду – седативного, снодійного та анксиолітичного препарату, який щойно з'явився на фармацевтичному ринку Європи, народилося близько 12 000 дітей із тяжкими вродженими вадами розвитку, зокрема фокомелією (укороченням або відсутністю кінцівок). Хоча для талідоміду проводилися ДД перед його реєстрацією, ці випробування були обмеженими і не містили, зокрема, достатніх тестів на тератогенність [6].

Далі було розроблено міжнародні керівництва, в яких надаються рекомендації щодо обсягу і типів ДД, необхідних для початку клінічних випробувань та для реєстрації нового ЛЗ. Наразі такими керівництвами є рекомендації Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини (ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) – ICH M3 (R2) [3, 5] переважно для хіміко-фармацевтичних ЛЗ та ICH S6 (R1) [7] для біотехнологічних ЛЗ.

Керівництво ICH M3 (R2) містить рекомендації щодо типового обсягу випробувань у межах доклінічного розроблення ЛЗ, включаючи дослідження з фармакології безпеки, загальнотоксикологічні випробування, дослідження токсикокінетики та фармакокінетики, репродуктивної токсичності, генотоксичності, канцерогенності, а також підходів до екстраполяції доклінічних даних на людину [3, 5]. Більш детальні рекомендації для кожного типу випробувань розкривають інші керівництва ICH із розділу S (*safety*), представлені на офіційному сайті цієї організації (<https://www.ich.org/>) [8].

Керівництво ICH S6 (R1) охоплює вимоги до доклінічних випробувань безпеки біотехнологічних продуктів. У ньому розглядається, зокрема, використання тваринних моделей захворювань, визначення необхідності проведення тестів на генотоксичність і канцерогенність, а також вплив антитілоутворення на тривалість токсикологічних досліджень [7].

ДД мають проводитися дослідницькими установами, які мають необхідну матеріально-технічну базу і кваліфікованих фахівців у відповідній сфері дослідження, з дотриманням правил належної лабораторної практики (GLP, *Good Laboratory Practice*) [9].

ЛЗ у готовій фармацевтичній формі, призначеній для застосування людиною, рідко використовується у ДД, оскільки така форма часто є непридатною для тваринних моделей. Тому для ДД використовують переважно діючу речовину або спеціально адаптовані

лабораторні форми, що забезпечують контрольоване дозування та відтворюваність результатів. Через це досліджуваними препаратами (тест-зразками) в ДД можуть бути:

- діюча речовина (фармацевтична субстанція, активний фармацевтичний інгредієнт) [3, 5];
- метаболіти діючої речовини (проводяться доклінічні дослідження, якщо метаболіт є унікальним для людини, метаболіт утворюється у людини у значно більшій кількості, ніж у тварин, метаболіт має структурну подібність до відомих токсичних сполук тощо) [3, 5, 10];
- домішки (проводяться ДД, якщо домішка є новою або невідомою, рівень домішки перевищує встановлені порогові значення тощо) [11-13];
- допоміжні речовини ЛЗ (проводяться ДД для нових ексципієнтів (що раніше не застосовувалися у фармацевтиці), за зміни шляху введення, зміни дози або концентрації ексципієнта тощо) [14, 15].

2. Види доклінічних досліджень лікарських засобів

Доклінічні випробування ЛЗ проводяться за такими напрямками [2-5]:

- ДД фармакологічних властивостей ЛЗ мають довести його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною;
- за результатами фармакокінетичних досліджень отримують дані щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення ЛЗ з організму тварин за одноразового та повторного уведення ЛЗ;
- токсикологічні дослідження проводять для виявлення потенційної токсичності тест-зразка, визначення характеру та механізмів небажаних токсичних проявів і оцінки можливих ризиків для людини в очікуваних умовах клінічного застосування.

2.1. Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинамічні дослідження (pharmacodynamic studies) проводять для оцінки механізмів дії та фармакологічних ефектів ЛЗ. При цьому дослідження з *первинної фармакодинаміки* (primary pharmacodynamics) стосуються оцінки специфічної активності діючої речовини та її терапевтичних ефектів на моделях патологічного стану (у тварин чи *in vitro*, наприклад, на клітинних культурах), що відповідає запропонованим чи передбачуваним показанням до застосування досліджуваного ЛЗ. Дослідження *вторинної фармакодинаміки* (secondary pharmacodynamics) стосуються оцінки інших додаткових фармакологічних ефектів та молекулярних механізмів, які лежать в їхній основі, однак які не стосуються затверджених чи запропонованих показань до застосування ЛЗ. Завданням фармакологічних досліджень є також оцінка *фармакодинамічних взаємодій* між ЛЗ [2, 4].

Фармакодинамічні дослідження в результаті дозволяють визначити залежності доза – ефект або концентрація – ефект і зокрема показники дози чи концентрації, що спричиняє відповідь у 50 % тварин чи спричиняє ефект, який дорівнює 50 % від максимального (ED_{50} [half-maximum effective dose] або

EC_{50} [half-maximum effective concentration]). Ці параметри кількісно характеризують активність ЛЗ, дають змогу порівнювати різні молекули, окреслювати терапевтичний діапазон і прогнозувати зміну ефекту за варіацій дози або концентрації. Вони є основою для раціонального вибору дози, оцінки безпеки та ухвалення рішень щодо подальшого розроблення ЛЗ.

Дослідження *фармакології безпеки* (safety pharmacology) також належать до фармакодинамічних, однак за своїм призначенням більше стосуються оцінки безпеки тест-зразка. В цих дослідженнях оцінюють можливість шкідливого фармакодинамічного впливу ЛЗ на фізіологічні функції живого організму, зокрема найбільш важливі системи – центральну нервову, серцево-судинну та дихальну. Для проведення досліджень з фармакології безпеки використовують міжнародні рекомендації [16, 17].

2.2. Фармакокінетичні дослідження

Дослідження фармакокінетики (pharmacokinetic studies) у тварин дозволяють вивчити усі процеси, що відбуваються з ЛЗ в організмі, зокрема його всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення, а також виявити можливі фармакокінетичні взаємодії [3, 5, 18, 19].

Важливою метою досліджень з *абсорбції* є встановлення, як ті чи інші фармакокінетичні показники, що характеризують експозицію (наприклад, максимальна концентрація та площа під фармакокінетичною кривою «концентрація/час»), пов'язані з дозою ЛЗ і з фармакологічними ефектами ЛЗ, якщо використати дані досліджень фармакодинаміки щодо співвідношення доза – ефект.

Дослідження з *розподілу* дозволяють краще зрозуміти, який відсоток діючої речовини зв'язується з білками плазми крові, який є показник об'єму розподілу діючої речовини, чи накопичується вона в певних органах і тканинах. Зокрема дані про властивість ЛЗ до накопичення у певних тканинах чи органах дозволяє виявити органи-мішені потенційного шкідливого впливу ЛЗ.

Дослідження *метаболізму* дозволяють виявити, які можуть утворюватися метаболіти діючої речовини. В окремих дослідженнях вивчають, чи має ЛЗ активні метаболіти і чи є з-поміж метаболітів сполуки з безпековими ризиками.

Виведення діючої речовини та її метаболітів також є предметом фармакокінетичних випробувань. Розуміння шляхів екскреції ЛЗ та його метаболітів має значення для кращого розуміння ролі тих чи інших органів в елімінації ЛЗ, його застосування за патологічних станів основних органів екскреції – нирок і печінки, а також оцінки здатності до кумуляції.

Різновидом фармакокінетичних досліджень також є *токсикокінетичні випробування*, під час яких показники фармакокінетики у тварин визначають у межах токсикологічних досліджень, щоб краще зрозуміти залежності між високими дозами ЛЗ, відповідними показниками фармакокінетики (наприклад, експозиції) та відповідними токсичними проявами [20].

2.3. Токсикологічні дослідження

Токсикологічні дослідження (toxicology studies) мають на меті ідентифікувати та охарактеризувати ризику, зокрема виявити органи-мішені токсичного впливу і таким чином спрогнозувати потенційні ризику застосування ЛЗ у людей, оцінити безпеку ЛЗ, зокрема його мутагенний, канцерогенний або тератогенний потенціал, оцінити кількісні безпекові показники, які характеризують дозову залежність токсичних ефектів. Ключовими такими показниками є:

- LD_{50} (median lethal dose) – доза, яка спричиняє загибель 50 % піддослідних тварин;
- NOAEL (no-observed-adverse-effect level) – найвища доза/концентрація, за якої не спостерігається жодних шкідливих ефектів у піддослідних тварин;
- LOAEL (lowest observed adverse effect level) – найнижча доза/концентрація, за якої спостерігаються шкідливі ефекти;
- MTD (maximum tolerated dose) – максимальна переносима доза, тобто найвища доза тест-зразка, яка може бути введена піддослідним тваринам протягом певного періоду часу без виникнення тяжких або неприйнятних токсичних ефектів.

Для проведення токсикологічних досліджень критично важливо правильно обрати види лабораторних тварин та відповідні вікові групи, які найбільш адекватно моделюють цільові популяції людей. Зокрема ювенільні або вагітні тварини застосовуються для оцінки потенційного впливу ЛЗ на дітей чи вагітних жінок [21-23]. Не менш важливо, щоб у токсикологічних дослідженнях використовувалися тварини добре охарактеризованих, генетично стандартизованих ліній. За такого підходу не стільки зменшується фенотипова варіабельність, скільки забезпечується контрольованість генетичного фону, що є критично важливим для інтерпретації токсичних ефектів та підвищує відтворюваність результатів між різними дослідженнями [24, 25].

Важливим результатом доклінічних досліджень є оцінка терапевтичного індексу (TI, therapeutic index) ЛЗ, тобто ширини діапазону між дозою, яка спричиняє фармакологічний ефект у 50 % тварин (ED_{50}), та дозою, яка спричиняє загибель 50 % піддослідних тварин (LD_{50}) або токсичні прояви у 50 % тварин (TD_{50} , median toxic dose) [26]. ЛЗ із вузьким терапевтичним індексом, такі як дигоксин, мають добре відомі безпекові ризику, зокрема через відносну простоту їх ненавмисного передозування [27].

До загальних токсикологічних досліджень належить оцінка токсичності за одноразового введення (так звана гостра токсичність) і токсичності за повторних уведень. До спеціальних токсикологічних досліджень належать дослідження генотоксичності, канцерогенності, репродуктивної токсичності, місцевої переносимості, фототоксичності, імунотоксичності, алергенності, потенціалу до розвитку залежності тощо.

2.3.1. Дослідження гострої токсичності

Для досліджень гострої токсичності (single-dose toxicity studies) використовують лабораторних тварин, таких як миші або щури. Тварин розподіляють

в групи, тест-зразок вводять одноразово в різних дозах у кожній групі тварин. Шляхи введення визначають залежно від передбачуваного способу застосування для людей. Тварин спостерігають протягом певного періоду часу (зазвичай 14 днів) для виявлення ознак токсичності, таких як зміни в поведінці, зменшення маси тіла, клінічні симптоми та смертність. Після закінчення періоду спостереження проводять детальний огляд тварин, включаючи ретельний гістопатологічний аналіз органів для виявлення патологічних змін. На основі аналізу смертності тварин під час дослідження розраховують LD_{50} [28-32].

Дослідження гострої токсичності мають проводитися з урахуванням міжнародних вимог, зокрема низки рекомендацій Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development) [28-32].

Оцінка гострої токсичності є першим кроком у вивченні безпеки нової діючої чи допоміжної речовини. Результати цих досліджень дозволяють виявити потенційні ризику для здоров'я ще на ранніх етапах розробки ЛЗ, допомагають встановити безпечні діапазони доз для подальших доклінічних і клінічних досліджень, виявити органи, які найбільш уразливі до токсичного впливу тест-зразка, що є важливим для подальших досліджень безпеки. Також дані з досліджень гострої токсичності використовуються для розроблення інструкцій для медичного застосування/коротких характеристик ЛЗ, зокрема для опису потенційних ризиків та небажаних ефектів, що можуть бути пов'язані зі значним перевищенням дози [3, 5].

2.3.2. Дослідження токсичності у разі повторних уведень

Для досліджень токсичності у разі повторних уведень (repeat-dose toxicity studies) зазвичай використовують лабораторних тварин, таких як миші, щури, собаки або мавпи. Тест-зразок вводять тваринам щодня або кілька разів на тиждень протягом певного періоду часу, який може становити від кількох тижнів до кількох місяців і довше (наприклад, 28, 90 днів або 6–9 місяців). Тривалість таких досліджень визначають з урахуванням регуляторних вимог, зокрема керівництва ICH S4 [3, 5, 33]. Вона залежить від тривалості подальших клінічних випробувань та прогнозованого терміну клінічного використання ЛЗ пацієнтами.

Тварин розподіляють у групи, кожна з яких отримує різні дози досліджуваної речовини, включаючи контрольну групу, яка не отримує цю речовину. Протягом періоду введення досліджуваної речовини тварин ретельно спостерігають на предмет ознак токсичності, таких як зміни в поведінці, зниження маси тіла, клінічні симптоми, зміни за результатами лабораторних та інструментальних досліджень (як загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія тощо), а також фіксують випадки смерті. Після завершення періоду введення ЛЗ проводять детальні обстеження, включаючи гістопатологічний аналіз органів і тканин, коли обстеженню

підлягає близько 52 тканини для кожної тварини. На основі отриманих даних визначають ключові показники, такі як NOAEL та LOAEL. Для проведення досліджень токсичності за повторних введеннь використовують сучасні керівництва, зокрема CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr "EMA Guideline on Repeated Dose Toxicity" [34, 35].

Оцінка токсичності у разі повторних введеннь є важливою для оцінки довгострокової безпеки ЛЗ. Результати цих досліджень допомагають визначити безпечні діапазони доз для подальших клінічних випробувань, виявити органи, які найбільш уразливі до токсичного впливу ЛЗ за довгострокового застосування, а також визначити, які небажані ефекти можуть виникнути за тривалого застосування ЛЗ. Це дозволяє розробити стратегії для моніторингу та управління цими ризиками під час подальших клінічних випробувань та після випуску ЛЗ на ринок [3, 5, 36].

2.3.3. Дослідження генотоксичності

Дослідження генотоксичності (genotoxicity testing) мають на меті оцінити, чи може речовина викликати пошкодження генетичного матеріалу клітин, що може призвести до мутацій, онкологічних або генетичних захворювань. Найбільш поширеними тестами є тест Еймса, мікроядерний тест, кометний аналіз і тест на хромосомні аберації. Вимоги до обсягу досліджень генотоксичності ЛЗ наведено в керівництві ICH S2 (R1) [37].

Тест Еймса (Ames test) – це біологічний тест, який використовується для оцінки мутагенного потенціалу хімічних речовин. Його розробив американський біохімік Брюс Еймс у 1970-х роках [38]. У ході цього тесту бактерії *S. typhimurium*, які мають мутацію, що робить їх неспроможними синтезувати гістидин, піддаються впливу тестової речовини. Якщо речовина викликає мутації, бактерії знову набувають здатності синтезувати гістидин [39, 40].

Мікроядерний тест (micronucleus test) – це метод для виявлення хромосомних пошкоджень або порушень мітотичного апарату, що виявляються утворенням мікроядер у цитоплазмі клітин. Тест проводять *in vitro* або *in vivo*: у тварин після введення тестової речовини відбирають клітини (найчастіше кісткового мозку або периферичної крові) та аналізують їх під мікроскопом. Мікроядра утворюються з хромосомних фрагментів або цілих хромосом, які не увійшли до основного ядра під час поділу клітини, а їхня наявність свідчить про генотоксичний ефект [41-43].

Кометний аналіз (comet assay) – це метод оцінки пошкоджень ДНК на рівні окремих клітин. Після впливу тестової речовини клітини лізують, і під час електрофорезу фрагментована ДНК мігрує, утворюючи структуру, схожу на «комету». Після флуоресцентного забарвлення оцінюють довжину та інтенсивність хвоста комети: чим більший хвіст, тим вищий рівень пошкоджень ДНК і генотоксичної дії [44].

Дослідження генотоксичності мають велике значення для фармаконагляду, оскільки вони допомагають виявити потенційні довгострокові ризики, пов'язані з мутагенним і канцерогенним потенціалом

ЛЗ. Слід зазначити, що наявність генотоксичної дії у ЛЗ не є абсолютним протипоказанням для його застосування. Питання вирішується в кожному індивідуальному випадку шляхом оцінки співвідношення «користь/ризик». Так, хіміотерапевтичні ЛЗ для лікування онкологічних захворювань зазвичай мають генотоксичний потенціал [3, 5, 45, 46].

2.3.4. Дослідження канцерогенності

Дослідження канцерогенності (carcinogenicity studies) є критично важливими для оцінки довгострокової безпеки ЛЗ і хімічних речовин. Вони допомагають виявити потенційні ризики розвитку онкологічних захворювань за тривалого впливу. Отримання даних про канцерогенний потенціал ЛЗ дозволяє інформувати медичних працівників і пацієнтів про потенційні ризики, що сприяє підвищенню обізнаності та безпеки використання ЛЗ.

Для досліджень канцерогенності зазвичай використовують лабораторних тварин, таких як миші або щури. Ці тварини мають порівняно короткий життєвий цикл, що дозволяє оцінити довгострокові ефекти речовини. Тестову речовину вводять тваринам у кількох рівнях дози протягом тривалого періоду часу, зазвичай впродовж 18–24 місяці. Після завершення періоду введення тваринам проводять евтаназію і здійснюють детальний огляд, включаючи гістопатологічний аналіз органів і тканин для виявлення пухлин. На основі отриманих даних визначають частоту і тип пухлин у різних дозових групах тварин. Порівняння між експериментальними та контрольними групами дозволяє оцінити канцерогенний потенціал ЛЗ. Вимоги до досліджень канцерогенності наведені в міжнародних керівництвах, зокрема ICH M3 (R2), а також ICH S1A, S1B та S1C [3, 5, 47-49].

Оскільки протипухлинні ЛЗ самі по собі можуть бути генотоксичними та канцерогенними, для докладної оцінки таких засобів використовують підходи, викладені в керівництві ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals [50].

2.3.5. Дослідження репродуктивної токсичності та впливу на розвиток потомства

Для досліджень репродуктивної токсичності та впливу на розвиток потомства (reproductive and developmental toxicity studies) зазвичай використовують лабораторних тварин, таких як миші, щури або кролі. Ці тварини мають відносно короткий життєвий цикл і є добре вивченими моделями для оцінки репродуктивної функції.

Основними компонентами дослідження репродуктивної токсичності є оцінка впливу на [3, 5]:

- фертильність та ранній ембріональний розвиток, коли досліджують вплив тест-зразка на здатність самців і самок давати потомство, на спарювання, імплантацію та розвиток у ранній ембріональний період;
- ембріофетальний розвиток, коли досліджують вплив тест-зразка на розвиток і ріст ембріона та плода, роблячи висновок про наявність чи відсутність тератогенної, ембріотоксичної або фетотоксичної дії;

- пре- і постнатальний розвиток, коли зокрема досліджують вплив тест-зразка на розвиток органів, поведінкові та неврологічні функції у потомства.

Під тератогенною дією розуміють здатність речовини викликати структурні або функціональні вроджені вади розвитку під час органогенезу. Ембріотоксична дія виявляється на ранніх стадіях розвитку та може призводити до загибелі ембріона або затримки його розвитку. Фетотоксична дія характеризує шкідливий вплив на плід на пізніх етапах вагітності після завершення органогенезу, що може спричинити порушення росту, функціональні розлади або загибель плода.

Дані з репродуктивної токсичності є критично важливими для планування клінічної розробки ЛЗ. Перед початком I фази має бути завершена оцінка впливу на репродуктивні органи самців і самок тварин. Для переходу до розширених клінічних досліджень (II–III фази) необхідно мати результати ДД фертильності. Залучення вагітних жінок до клінічних випробувань можливе лише після повного пакета доклінічних досліджень репродуктивної токсичності у самок та стандартних тестів генотоксичності, а також за наявності даних щодо безпеки відповідної тривалості застосування [3, 5, 21, 51].

Дані з досліджень репродуктивної токсичності використовуються для формування планів управління ризиками та визначення заходів моніторингу й мінімізації ризиків для репродуктивного здоров'я після виходу ЛЗ на ринок. Ці результати також лягають в основу інструкції для медичного застосування або короткої характеристики ЛЗ, де зазначаються потенційні ризики та рекомендації щодо безпечного застосування препарату в осіб репродуктивного віку, вагітних і жінок, що годують груддю.

Вимоги до ДД з репродуктивної та онтогенетичної токсичності викладено у відповідних керівництвах, зокрема ICH M3 (R2) та ICH S5 (R3) [3, 5, 21].

2.3.6. Інші типи доклінічних досліджень

Дослідження *місцевої переносимості* (local tolerance) проводять для оцінки впливу ЛЗ за його місцевої дії, наприклад, за нанесення на шкіру, слизові оболонки. Якщо ЛЗ призначений для ін'єкційного застосування, то оцінюють зміни в місці введення [52].

Імунотоксичність (immunotoxicity) – це здатність речовини викликати шкідливий вплив на імунну систему, що може призвести до її пригнічення або гіперактивності, а також до розвитку імунних розладів. Дослідження імунотоксичності мають на меті оцінити, як тест-зразок впливає на функціонування імунної системи, зокрема на стан клітин імунної системи, фагоцитоз, антитілоутворення та інші аспекти імунної відповіді. Оцінка імунотоксичності дозволяє розробникам створювати ЛЗ, які є безпечними для імунної системи [53].

Метою досліджень *фототоксичності* (phototoxicity) є визначення потенціалу ЛЗ до спричинення шкірних реакцій від експозиції світла. Для оцінки фототоксичності тест-зразок вводять або наносять на шкіру тваринам, після чого тварини зазнають впливу

світла. У результаті оцінюють ушкодження шкіри і можливі фототоксичні реакції. Це допомагає визначити ризики фототоксичності ЛЗ, що важливо для безпеки пацієнтів, які будуть зазнавати впливу сонячного світла [54].

ДД з оцінки *потенціалу лікарської залежності* (або потенціалу зловживання, abuse potential) мають на меті визначити, чи може ЛЗ викликати фізичну або психологічну залежність. Це є важливим аспектом оцінки безпеки ЛЗ, особливо засобів, що впливають на центральну нервову систему. Результати досліджень потенціалу залежності аналізуються в планах управління ризиками та використовуються для розробки інструкцій з медичного застосування/коротких характеристик ЛЗ, які інформують медичних працівників і пацієнтів про потенційні ризики зловживання та необхідні заходи обережності [55].

Дослідження *ювенільної токсичності* (juvenile toxicity) проводять для вивчення впливу ЛЗ на розвиток, ріст, функціональні показники організму молодих тварин. Такий вид ДД допомагає визначити ризики для педіатричних пацієнтів і забезпечити безпеку використання ЛЗ у цій популяції. Вимоги до ДД токсичності для молодих лабораторних тварин викладено у ICH S11 [22].

Попри те, що ДД традиційно не передбачають окремих моделей для геріатричних (геронтологічних) пацієнтів, їхня роль у фармаконагляді для цієї групи залишається також фундаментальною. Відсутність спеціальних доклінічних моделей старіння пояснюється їх низькою прогностичною цінністю: старі тварини мають значну фонову патологію, а біологічні механізми старіння у різних видів суттєво відрізняються. Саме тому оцінка ризиків для геріатричної популяції переноситься на клінічний етап, тоді як ДД забезпечують фундамент для виявлення сигналів безпеки, які в ході діяльності з фармаконагляду уточнюються [2-5].

Усі ДД, у яких насамперед оцінюється безпека ЛЗ (токсикологічні та фармакології безпеки), проводяться з дотриманням вимог GLP, що забезпечує якість та відтворюваність отриманих даних, а також є регуляторною вимогою в розвинутих країнах.

Узагальнюючи, слід зазначити, що доклінічні дослідження дозволяють оцінити специфічну фармакологічну активність нового ЛЗ та мінімізувати ризики для учасників клінічних випробувань, а також перевірити безпеку ЛЗ перед його застосуванням у широкого кола пацієнтів.

3. Екстраполяція результатів доклінічних досліджень на людину

Екстраполяція доклінічних даних на людину є ключовим етапом розроблення лікарських засобів, оскільки дозволяє прогнозувати потенційні ризики та очікувану ефективність перед початком клінічних досліджень. Для цього застосовують математичні моделі, фармакокінетичні та фармакодинамічні підходи, а також враховують міжвидові відмінності [51, 56, 57]. Одним із найпоширеніших методів перерахунку доз є алометричне масштабування на основі

площі поверхні тіла, яке використовується для визначення еквівалентної дози для людини (human equivalent dose). Саме цей підхід рекомендований у керівництві Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA, Food and Drug Administration) “Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers” [56].

Відповідно до цих рекомендацій, як приклад, для перерахунку дози, яка спричиняла певний ефект у лабораторних мишей або собак, на людину, щоб зрозуміти, яка це може бути еквівалентна доза, слід розділити дозу для мишей на 12,3, а дозу для собак – на 1,8 (табл.). Наприклад, якщо NOAEL для мишей становить 100 мг/кг, то еквівалентна доза для людини становитиме $100/12,3 = 8,13$ мг/кг, або якщо МТД для собак становить 480 мг/кг, то еквівалентною дозою для людини буде $480/1,8 = 266,7$ мг/кг. Відповідні коефіцієнти перерахунку наведено в табл. [56].

Іноді доцільно використовувати перерахунок дози на основі маси тіла (мг/кг), а не площі поверхні тіла. За такого підходу еквівалентні дози для людини

будуть приблизно у 12 разів вищими для мишей, у 6 разів – для щурів і у 2 рази – для собак порівняно з базовим методом перерахунку за мг/м². Такий підхід може бути виправданим, якщо значення NOAEL у мг/кг подібні між видами або якщо цього вимагають особливості фармакології чи токсикокінетики тест-зразка. Інші винятки та альтернативні підходи також описані у відповідному керівництві FDA [56].

Для екстраполяції безпекових даних з лабораторних тварин на людину можуть також використовуватися інші підходи, зокрема фармакокінетичні (з урахуванням показників всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення, отриманих у ДД, для передбачення поведінки ЛЗ в організмі людини) та фармакодинамічні (наприклад, урахування відмінностей у чутливості рецепторів, механізмах дії та інших фармакодинамічних параметрах між видами тварин і людиною) [51, 56].

Екстраполяція доклінічних даних на людину має низку обмежень, пов'язаних із видовими відмінностями у фізіології, метаболізмі та фармакокінетиці, невідповідністю доз і шляхів уведення, обмеженою тривалістю досліджень, генетичною однорідністю

Таблиця

Перетворення доз для тварин на еквівалентні дози для людини на основі площі поверхні тіла [56]

Види тварин	Довідкові значення маси тіла (кг)	Типовий діапазон маси тіла ^a (кг)	Площа поверхні тіла (м ²)	Для перетворення дози для тварини в мг/кг на дозу в мг/м ² , слід помножити на k_m	Для перетворення дози для тварини в мг/кг на еквівалентну дозу для людини (HED ^b) в мг/кг слід виконати одну із запропонованих дій	
					поділіть дозу для тварин на	помножте дозу для тварин на
Людина	60	–	1,62	37	–	–
Дитина (20 кг) ^c	20	–	0,80	25	–	–
Миша	0,020	0,011–0,034	0,007	3	12,3	0,08
Хом'як	0,080	0,047–0,157	0,016	5	7,4	0,13
Щур	0,150	0,080–0,270	0,025	6	6,2	0,16
Тхір (Ferret)	0,300	0,160–0,540	0,043	7	5,3	0,19
Мурчак (Guinea pig)	0,400	0,208–0,700	0,05	8	4,6	0,22
Кріль	1,8	0,9–3,0	0,15	12	3,1	0,32
Собака	10	5–17	0,50	20	1,8	0,54
Примати:						
Мавпи ^d	3	1,4–4,9	0,25	12	3,1	0,32
Мармозетки (Marmoset)	0,350	0,140–0,720	0,06	6	6,2	0,16
Саймири (Squirrel monkey)	0,600	0,290–0,970	0,09	7	5,3	0,19
Павіани (Baboon)	12	7–23	0,60	20	1,8	0,54
Мікропіг	20	10–33	0,74	27	1,4	0,73
Мініпіг	40	25–64	1,14	35	1,1	0,95

Примітка: ^a Для мас тіла тварин, що перебувають у межах вказаного діапазону, HED для людини масою 60 кг, що розрахована за допомогою стандартного показника k_m , не буде варіюватися більше ніж на $\pm 20\%$ від HED, розрахованої за допомогою показника k_m , який базується на точній масі тіла тварини; ^b Припускається, що маса людини становить 60 кг. Для видів, які не перераховані, або якщо маса тіла виходить за межі стандартної маси тіла, HED можна розрахувати за формулою: $HED = \text{доза для тварини (мг/кг)} \cdot (\text{маса тіла тварини в кг} \div \text{маса тіла людини в кг})^{0,33}$; ^c Ця величина k_m надається суто для інформації, оскільки здорові діти дуже рідко виступають у ролі добровольців для участі в клінічних випробуваннях; ^d Наприклад, макака крабодіний (суномолгус), макака резус (rhesus) та макака ведмежий (stumptail).

тварин та відсутністю супутніх захворювань. Крім того, деякі небажані реакції у людей не відтворюються у тваринних моделях, а *in vitro* системи не відображають складної взаємодії органів цілого організму [51, 56, 58].

4. Стандарти проведення доклінічних досліджень

Основним міжнародним стандартом проведення доклінічних випробувань є належна лабораторна практика (GLP, Good Laboratory Practice). Згідно з настановою «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 16.02.2009 р. № 95, GLP – система якості, пов'язана з організаційним процесом та умовами, за яких ДД безпечності для здоров'я людини та довкілля плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформлюються у вигляді звіту та зберігаються в архіві [9]. Інакше кажучи, GLP – це система стандартів, що регулює процеси планування, проведення, моніторингу та аудиту ДД, документування, звітності та архівування документів під час проведення ДД, і спрямована на забезпечення якості, надійності, цілісності та відтворюваності даних, отриманих у доклінічних випробуваннях.

Передумовами до посилення регуляторних вимог до ДД і широкого запровадження GLP для забезпечення достовірності та надійності доклінічних даних були резонансні випадки викриття недоброчесної практики в доклінічних випробуваннях, включаючи маніпуляції з даними та недотримання належних процедур, що викликало серйозні сумніви щодо достовірності результатів ДД. Одним з найбільш відомих випадків підробки результатів ДД є скандал з компанією «Industrial Bio-Test Laboratories» у 1970-ті роки. Було виявлено, що компанія систематично маніпулювала результатами досліджень, які були подані до FDA для затвердження нових ЛЗ і пестицидів: так, близько 80 % результатів ДД пестицидів та ЛЗ містили серйозні помилки або підробки [59].

Вимоги GLP вдосконалювалися і в сучасному вигляді цей стандарт легітимізовано в ЄС Директивою 2004/10/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року, а в Україні – вищезгаданим наказом МОЗ України (в чинній редакції).

Вимоги GLP охоплюють організацію роботи дослідницької установи, вимоги до приміщень, обладнання та персоналу, наявність програми забезпечення якості та стандартних операційних процедур. GLP встановлює правила щодо тест-систем, тест-зразків, матеріалів і реагентів, а також визначає вимоги до структури та змісту плану дослідження, проведення доклінічних досліджень відповідно до цього плану, оформлення фінального звіту та архівування всієї документації [9].

У ЄС також затверджено Директиву 2004/9/ЄС, яка передбачає інспектування та перевірки щодо виконання вимог GLP лабораторіями, тоді як в Україні з 2024 року затверджену відповідну настанову СТ-Н МОЗУ 42–6.5:2024 (наказ МОЗ від 10.07.2024 р. № 1199) [60].

Локальним стандартом проведення ДД в Україні також є «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», що затверджено наказом МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 [2]. Після набуття чинності Закону України від 28 липня 2022 року № 2469-ІХ «Про лікарські засоби» цей порядок буде замінено «Порядком проведення доклінічних досліджень лікарських засобів», який затверджено наказом МОЗ України від 25.10.2024 р. № 1803 [4].

Етичні стандарти проведення ДД ґрунтуються на принципі 3R (replacement, reduction, refinement). Replacement передбачає використання альтернативних методів, у яких не залучаються тварини, коли це можливо. Reduction означає мінімізацію кількості тварин, необхідних для отримання надійних результатів. Refinement охоплює вдосконалення методів і умов утримання з метою зменшення болю, страждання та стресу у тварин. У ЄС ці підходи закріплені в Директиві 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року, яка регулює захист тварин, що використовуються з науковою метою. Документ встановлює вимоги до етичної оцінки та авторизації дослідницьких проєктів, умов утримання та догляду за тваринами, а також до підготовки персоналу, який працює з лабораторними тваринами.

5. Роль доклінічних досліджень в ідентифікації нових ризиків та оцінці підозрюваних чи відомих ризиків для людини

ДД відіграють важливу роль у забезпеченні безпеки фармакотерапії та фармаконагляді, а також відіграють ключову роль у забезпеченні безпеки ЛЗ, оскільки формують первинний профіль безпеки, дозволяють з'ясувати механізми токсичності, прогнозувати ризики для окремих популяцій, оцінювати потенційні взаємодії та визначати параметри моніторингу. Вони слугують основою для планування клінічних досліджень, розроблення заходів мінімізації ризиків, підтримки фармаконагляду та ухвалення регуляторних рішень протягом усього життєвого циклу ЛЗ.

ДД дозволяють не тільки ідентифікувати потенційні ризики, встановити їхню залежність від дози або часу експозиції, а також визначити органи-мішені, але й можуть бути використані для поглибленої оцінки підозрюваних чи вже встановлених ризиків, зокрема підтвердження та уточнення механізмів їхнього розвитку, розробки підходів до адаптації дозування та впровадження запобіжних заходів.

5.1. Доклінічні дослідження в ідентифікації ризиків

ДД дають змогу виявити небажані ефекти та токсичність ЛЗ (тест-зразка) в умовах, недоступних у клінічних випробуваннях з етичних причин, зокрема за застосування високих або токсичних доз, різних шляхів введення та схем експозиції. Такі моделі дозволяють ідентифікувати як типові, так і рідкісні безпекові ризики, що можуть виявитися лише у разі перевищення фізіологічних компенсаторних механізмів [3, 5].

Це дозволяє передбачити і мінімізувати ризики для пацієнтів.

За допомогою батареї загальних токсикологічних та спеціальних токсикологічних випробувань можна різносторонньо охарактеризувати безпеку досліджуваного ЛЗ та сформувані його первинний профіль безпеки [3, 5]. Наприклад, за допомогою досліджень токсичності за одноразового введення змоделювати ситуацію гострого передозування ЛЗ і оцінити основні прояви інтоксикації та LD_{50} [28-32], за допомогою досліджень токсичності за повторних введеннях виявити більш віддалені наслідки довгострокового застосування ЛЗ [33-35]. Водночас використання високих доз дозволяє «вивести на поверхню» навіть менш очевидні ризики. Цьому також сприяє загальноприйнятий підхід у надзвичайно детальному зборі даних за кожною біологічною тест-системою, включаючи поведінкові тести, морфологічні та біохімічні аналізи біологічних рідин, детальне гістологічне дослідження зразків практично усіх органів і тканин. За допомогою досліджень зі спеціальної токсичності можна ідентифікувати потенційні, зокрема довгострокові, ризики, пов'язані з генотоксичністю, канцерогенністю, репродуктивною токсичністю, фототоксичністю, імунотоксичністю, алергенністю, оцінкою місцевої переносимості, потенціалом до зловживання препаратом тощо [3, 5].

Результати ДД, наприклад, дослідження з ювенільної токсичності, репродуктивної та онтогенетичної токсичності, дозволяють також сформувані підґрунтя для прогнозування ризиків для специфічних популяцій пацієнтів [3, 5].

Доклінічні випробування дозволяють дослідити всмоктування ЛЗ, його розподіл, метаболізм і виведення (так званий профіль ADME; назва походить від перших літер слів absorption, distribution, metabolism and excretion). При цьому метаболіти діючої речовини, виявлені в ході фармакокінетичних досліджень, також можуть підлягати тестуванню на безпечність для ідентифікації потенційних ризиків (пов'язаних із токсичними метаболітами), за потреби і на фармакологічну активність. Те саме може стосуватися й домішок діючої речовини. Так, виявлення у валсартану канцерогенних домішок (N-нітрозодиметиламін та N-нітрозодіетиламін) стало причиною посилення нагляду за якістю ЛЗ з цією діючою речовиною [61].

ДД з оцінки інгібування чи індукції ферментів цитохрому P450, інших метаболічних шляхів, а також транспортерів (глікопротеїн P, BCRP) дають змогу проактивно оцінити потенціал щодо лікарських взаємодій для нових ЛЗ. Це, зі свого боку, впливає на рекомендації щодо супутньої терапії та формування відповідних попереджень і застережень в інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці ЛЗ [3, 5, 18, 19].

Доклінічні випробування дають змогу визначити, які органи можуть уражатися під дією ЛЗ (органімішені), а також з'ясувати механізми розвитку токсичних ефектів. Виявлені під час таких досліджень

потенційні ризики стають підставою для запровадження поглибленого моніторингу безпеки ЛЗ у разі його застосування у людей. Наприклад, на етапі доклінічного розроблення було встановлено, що цисплатин має нефротоксичний ефект. Передусім це зумовило необхідність посиленого моніторингу функції нирок у пацієнтів під час клінічних випробувань і подальшого клінічного застосування цього ЛЗ. Крім того, розуміння механізмів його токсичної дії стало підставою для використання цитопротектора аміфостину з метою захисту нирок [62]. Іншим прикладом є протипухлинний засіб доксорубіцин, кардіотоксичну дію якого було виявлено на етапі ДД, що стало основою для подальших заходів з моніторингу та управління ризиками під час клінічних випробувань і застосування у людей. Для зменшення антрациклін-індукованої кардіотоксичності був розроблений та впроваджений кардіопротектор дексразоксан [63].

ДД відіграють фундаментальну роль у плануванні клінічних випробувань на всіх етапах розробки ЛЗ. Вони, зокрема, дають змогу визначити стартову дозу для досліджень першої фази та окреслити необхідні параметри безпекового моніторингу. Ідентифікація ризиків на доклінічному етапі може також стати підставою для відмови від подальшого клінічного вивчення ЛЗ. Так, виявивши гепатотоксичність, нефротоксичність чи інші шкідливі ефекти у доклінічних моделях, можна запобігти застосуванню потенційно небезпечних ЛЗ у клінічних дослідженнях і, відповідно, унеможливити пацієнтів від серйозних небажаних реакцій [3, 5].

Отже, ДД дозволяють завчасно ідентифікувати потенційні ризики, тобто визначити, оцінити та документувати шкідливі ефекти, які можуть виникнути під час застосування ЛЗ у людей.

5.2. Доклінічні дослідження в поглибленій оцінці підозрюваних чи виявлених ризиків

ДД є важливим інструментом для уточнення та поглибленої оцінки ризиків, що були виявлені у клінічних випробуваннях або в постмаркетинговому періоді. Прикладом є парацетамол: у 1960-х роках клінічні спостереження за пацієнтами з гострою печінковою недостатністю після прийому високих доз препарату стали сигналом щодо можливої гепатотоксичності. Подальші доклінічні дослідження підтвердили токсичний вплив парацетамолу на печінку та дозволили встановити механізм ушкодження, зокрема ідентифікувати N-ацетил-p-бензохінонімін (NAPQI) як токсичний метаболіт, що утворюється за участю ферментів цитохрому P450. За звичайних доз NAPQI швидко детоксикується шляхом кон'югації з глутатіоном, однак у разі передозування запаси глутатіону виснажуються, що призводить до накопичення NAPQI та ушкодження гепатоцитів. Цей приклад демонструє, як доклінічні дослідження дозволяють розкрити механізми небажаних реакцій, уперше виявлених у пацієнтів, хоча вивчення окремих аспектів триває і сьогодні [64, 65].

Також на прикладі парацетамолу, для якого отримано дані щодо дозозалежності гепатотоксичного

ефекту в лабораторних дослідженнях, можна говорити про значення доклінічних випробувань для обґрунтування адаптації режиму дозування, щоб мінімізувати ризик [66].

Показовим прикладом використання ДД для уточнення ризиків, які були виявлені вже після реєстрації ЛЗ, є талідомідова трагедія. Передумовою цієї події стала відсутність у досьє талідоміду – препарату, що позиціонувався як седативний, снодійний та анксиолітичний засіб для вагітних жінок, даних щодо його репродуктивної токсичності. Лише на початку 1960-х років, після численних повідомлень про тяжкі вроджені вади розвитку у дітей, матері яких отримували талідомід під час вагітності, та після публікацій австралійського акушера Вільяма МакБрайда (W. G. McBride) і німецького педіатра Відукінда Ленца (W. Lenz), були проведені ДД, що підтвердили тератогенний ефект цього ЛЗ [67, 68]. Цієї трагедії можна було б уникнути, якби компанія-розробник «Chemie Grünenthal» провела належні ДД репродуктивної токсичності до виходу препарату на ринок [69].

5.3. Роль доклінічних досліджень у рутинному фармаконагляді

ДД відіграють важливу роль у рутинному фармаконагляді. Одним із ключових напрямів їхнього застосування є підтримка регуляторних рішень, зокрема під час оцінки співвідношення користь/ризик ЛЗ. Доклінічні дані допомагають інтерпретувати сигнали, що надходять під час рутинного застосування ЛЗ, та оцінити правдоподібність причинно-наслідкового зв'язку між ЛЗ і небажаними явищами. Розуміння механізмів дії та профілю безпеки, отримане з фармакодинамічних і токсикологічних досліджень, є важливою передумовою для науково обґрунтованої оцінки таких сигналів [70].

Результати ДД також лежать в основі розробки стратегій управління ризиками. Виявлення специфічних несприятливих ефектів дозволяє формувати запобіжні заходи, спрямовані на їхню мінімізацію. Наприклад, встановлена у доклінічних моделях фототоксичність тетрациклінів або фторхінолонів стала підставою для рекомендацій уникати прямого сонячного опромінення під час лікування [71].

Важливим напрямом використання доклінічних даних є підготовка інструкцій для медичного застосування та коротких характеристик ЛЗ. Саме ці дані

забезпечують належне інформування медичних працівників і пацієнтів про потенційні ризики, умови безпечного застосування та необхідні запобіжні заходи, що сприяє ефективному управлінню ризиками.

Крім того, ДД використовуються для визначення потреби у проведенні додаткових досліджень після реєстрації ЛЗ. Якщо наявні дані є неповними або виявлено потенційні ризики, регулятор може вимагати виконання додаткових ДД (наприклад, канцерогенності, імунотоксичності або токсичності у ювенільних тварин). Такі вимоги формуються в межах плану управління ризиками та спрямовані на уточнення профілю безпеки ЛЗ у постмаркетинговий період [72].

Отже, ДД залишаються невід'ємним елементом системи фармаконагляду, забезпечуючи наукову базу для оцінки безпеки ЛЗ протягом усього їхнього життєвого циклу.

Висновки та перспективи подальших досліджень. ДД відіграють важливу роль в оцінці безпеки ЛЗ і функціонуванні системи фармаконагляду. Вони дозволяють визначити потенційні організовані токсичності з урахуванням міжвидової екстраполяції, з'ясувати механізми виникнення небажаних явищ, а також отримати дані щодо ситуацій, які неможливо дослідити у людини з етичних міркувань, наприклад, вплив високих доз або особливості реакцій у певних вікових групах. Доклінічні моделі забезпечують основу для прогнозування рідкісних чи відстрочених реакцій, оцінки ризиків за довготривалого застосування, інтерпретації сигналів фармаконагляду та виявлення можливих класових ефектів. Тобто ДД залишаються критично важливим етапом розробки нових ЛЗ і формують фундамент для подальшого моніторингу їхньої безпеки. З розвитком науки і технологій їхня роль лише посилюватиметься, забезпечуючи більш надійне прогнозування та управління ризиками. Водночас у середньо- та довгостроковій перспективі дедалі більшого значення набуватимуть альтернативні підходи, спрямовані на часткову або повну заміну тваринних моделей, зокрема системи *in vitro*, органоїди та методи *in silico*, хоча їхнє широке впровадження поки що залишається віддаленою, але стратегічно важливою метою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
2. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
3. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. URL: <https://surl.li/itkzmu> (дата звернення: 06.03.2026).
4. Порядок проведення доклінічних досліджень лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 25.10.2024 р. № 1803. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1686-24#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
5. ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).

6. Kim J., Scialli A. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol. Sci.* 2011. Vol. 122. P. 1–6. DOI: 10.1093/toxsci/kfr088.
7. ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Step 5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
8. International Council for Harmonisation. Safety Guidelines. URL: <https://www.ich.org/page/safety-guidelines> (Date of access: 06.03.2026).
9. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/> (дата звернення: 06.03.2026).
10. Safety testing of drug metabolites guidance for industry. *Center for Drug Evaluation and Research*. URL: <https://www.fda.gov/media/72279/download> (Date of access: 06.03.2026).
11. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3a-r2-impurities-new-drug-substances-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
12. ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3b-r2-impurities-new-drug-products-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
13. ICH M7(R2) Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Step 5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-and-control-dna-reactive-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-step-5_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
14. Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients. *Center for Drug Evaluation and Research*. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonclinical-studies-safety-evaluation-pharmaceutical-excipients> (Date of access: 06.03.2026).
15. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
16. ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7a-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
17. ICH S7B Non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7b-non-clinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval-prolongation-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
18. Guideline on the investigation of drug interactions. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
19. In vitro drug interaction studies: cytochrome P-450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. URL: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-101767646-pdf> (Date of access: 06.03.2026).
20. ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s3a-toxicokinetics-assessment-systemic-exposure-toxicity-studies-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
21. ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
22. ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s11-nonclinical-safety-testing-support-development-paediatric-pharmaceuticals-step-5-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
23. Pediatric Developmental Drug Toxicity: Description of Juvenile Animal Studies in US FDA Prescribing Information and Assessing the Need for New Approach Methodologies / G. Abulwerdi et al. *J. Clin. Pharmacol.* 2025. Vol. 65(9). P. 1150–1156. DOI: 10.1002/jcph.70030.
24. Comparing phenotypic variation between inbred and outbred mice / A. Tuttle et al. *Nat. Methods.* 2018. Vol. 15(12). P. 994–996. DOI: 10.1038/s41592-018-0224-7.
25. Tam W., Cheung K. Phenotypic characteristics of commonly used inbred mouse strains. *J. Mol. Med. (Berl).* 2020. Vol. 98(9). P. 1215–1234. DOI: 10.1007/s00109-020-01953-4.
26. Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. Electronic Code of Federal Regulations. URL: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/section-320.33> (Date of access: 06.03.2026).
27. Crane A., Militello M., Faulx M. Digoxin is still useful, but is still causing toxicity. *Cleve Clin. J. Med.* 2024. Vol. 91(8). P. 489–499. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23105.
28. Test Guideline No. 423. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2001. 14 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_g1gh294f/9789264071001-n.pdf (Date of access: 06.03.2026).
29. Test Guideline No. 425. Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2022. 28 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure_g1gh2953/9789264071049-en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
30. Test No. 402. Acute Dermal Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2017. 13 p. URL: https://www.oecd.org/en/publications/test-no-402-acute-dermal-toxicity_9789264070585-en.html (Date of access: 06.03.2026).
31. Test No. 420. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2002. 14 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_g1gh2949/9789264070943-en.pdf (Date of access: 06.03.2026).

32. Test No. 403. Acute Inhalation Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2024. 20 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2009/09/test-no-403-acute-inhalation-toxicity_g1gh2927/9789264070608-en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
33. CPMP/ICH/300/95. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) (ICH S4). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-4-duration-chronic-toxicity-testing-animals-rodent-and-non-rodent-toxicity-testing-step-5_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
34. CPMP/SWP/1042/99. Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity. London : EMEA, 2000. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-repeated-dose-toxicity_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
35. CPMP/SWP/1042/99. Guideline on repeated dose toxicity. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/repeated-dose-toxicity-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
36. Recommendations on dose level selection for repeat dose toxicity studies / F. Sewell et al. *Arch. Toxicol.* 2022. Vol. 96. P. 1921–1934. DOI: 10.1007/s00204-022-03293-3.
37. ICH S2 (R1). Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
38. Ames B., McCann J., Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.* 1975. Vol. 31. P. 347–364. DOI: 10.1016/0165-1161(75)90046-1.
39. Gatehouse D. Bacterial mutagenicity assays: test methods. *Methods Mol. Biol.* 2012. Vol. 817. P. 21–34. DOI: 10.1007/978-1-61779-421-6_2.
40. Test Guideline No. 471 Bacterial Reverse Mutation Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 1997. 12 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2020/06/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_g1gh295b/9789264071247-en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
41. Bolognesi C., Fenech M. Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. *Methods Mol. Biol.* 2019. Vol. 2031. P. 147–163. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8.
42. Test Guideline No. 487 In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2023. 29 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_g1g6fb2a/9789264264861-en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
43. Test No. 474. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2016. 21 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_g1g6fb16/9789264264762-en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
44. Test No. 489. In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2016. 27 p. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay_g1g6fb2c/9789264264885-en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
45. CPMP/ICH/174/95. Genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing for pharmaceuticals (ICH S2B). London : EMEA, 1998. 9 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
46. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose–response data / J. Menz et al. *Arch. Toxicol.* 2023. Vol. 97. P. 2303–2328. DOI: 10.1007/s00204-023-03553-w.
47. CPMP/ICH/140/95. ICH: S 1 A: The need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1a-need-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
48. EMA/774371/2022. ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s1br1-testing-carcinogenicity-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
49. EMEA/CHMP/ICH/383/1995. ICH: S 1 C (R2): Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1c-r2-dose-selection-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
50. EMA/CHMP/ICH/646107/2008. ICH guideline S9 on non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s9-non-clinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
51. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
52. EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1. Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
53. CHMP/167235/2004. ICH: S 8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s8-immunotoxicity-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
54. EMA/CHMP/ICH/752211/2012. ICH guideline S10 on photosafety evaluation of pharmaceuticals. Step 5. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s10-photosafety-evaluation-pharmaceuticals-step-5_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
55. Assessment of abuse potential of drugs. Guidance for industry. Center for Drug Evaluation and Research, 2017. URL: <https://www.fda.gov/media/116739/download> (Date of access: 06.03.2026).
56. Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2005. URL: <https://www.fda.gov/media/72309/download> (Date of access: 06.03.2026).
57. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals / H. Olson et al. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000. Vol. 32. P. 56–67. DOI: 10.1006/rtp.2000.1399.

58. Van Norman G. Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach? *JACC Basic Transl. Sci.* 2019. Vol. 4. P. 845–854. DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.10.008.
59. Rosner D., Markowitz G. «Ashamed to Put My Name to It»: Monsanto, Industrial Bio-Test Laboratories, and the Use of Fraudulent Science, 1969-1985. *Am. J. Public. Health.* 2023. Vol. 113(6). P. 661–666. DOI: 10.2105/AJPH.2023.307247.
60. Лікарські засоби. Інспектування та підтвердження відповідності належній лабораторній практиці (GLP) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–6.5:2024. Чинна від 10.07.2024. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nastanova_glp-nakaz-%E2%84%96-1199-vid-10.07.2024.pdf (дата звернення: 06.03.2026).
61. Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities / N. Charoo et al. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2019. Vol. 20(5). P. 166. DOI: 10.1208/s12249-019-1376-1.
62. Motwani S., Kaur S., Kitchlu A. Cisplatin Nephrotoxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Preventative Strategies. *Semin Nephrol.* 2022. Vol. 42(6). P. 151341. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2023.151341.
63. Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in susceptible human living myocardial slices: A proof-of-concept study / J. van der Geest et al. *Br. J. Pharmacol.* 2025. Vol. 182(18). P. 4262–4280. DOI: 10.1111/bph.70085.
64. Cytotoxic effects of N-acetyl-p-benzoquinone imine, a common arylating intermediate of paracetamol and N-hydroxyparacetamol / J. Holme et al. *Biochemical Pharmacology.* 1984. Vol. 33(3). P. 401–406. DOI: 10.1016/0006-2952(84)90232-6.
65. Nelson S. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis.* 1990. Vol. 10(4). P. 267–278. DOI: 10.1055/s-2008-1040482.
66. Unveiling the molecular basis of paracetamol-induced hepatotoxicity: Interaction of N-acetyl-p-benzoquinone imine with mitochondrial succinate dehydrogenase / M. Hossen et al. *Biochem. Biophys. Rep.* 2024. Vol. 38. P. 101727. DOI: 10.1016/j.bbrep.2024.101727.
67. McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet.* 1961. Vol. 278. P. 1358.
68. The history of thalidomide by Dr. Widukind Lenz. Extract from a lecture given at the 1992 UNITH Congress. *Thalidomide.ca.* URL: <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2017/12/Dr-Lenz-history-of-thalidomide-1992.pdf> (Date of access: 06.03.2026).
69. Fratta I., Sigg E., Maiorana K. Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1965. Vol. 7. P. 268–286. DOI: 10.1016/0041-008x(65)90095-5.
70. EMA/827661/2011 Rev 1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf (Date of access: 06.03.2026).
71. Phototoxicity of Quinolones and Fluoroquinolones: A Mechanistic Review About Photophysical and Photochemical Pathways / E. Leyva et al. *Photochem.* 2025. Vol. 5(3). P. 17. DOI: 10.3390/photochem5030017.
72. CPMP/ICH/5716/03. ICH Topic E 2 E Pharmacovigilance planning (Pvp). Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2e-pharmacovigilance-planning-pvp-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).

REFERENCES

1. Закон України «Про лікарські засоби» № 2469-IX (2022, Лепен 28). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>
2. Nakaz MOZ Ukrainy «Poriadok provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv» № 944 (2009, Hruden 14). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>
3. Nastanova ST N MOZU 42 6.0:2014 «Likarski zasoby. Doklinichni doslidzhennia bezpeky yak pidgruntia klinichnykh vyprobuvan za uchastiu liudyny ta reiestratsii likarskykh zasobiv (ICH M3(R2))». <https://surl.li/itkzmu>
4. Nakaz MOZ Ukrainy «Poriadok provedennia doklinichnykh doslidzhen likarskykh zasobiv» № 1803 (2024, Zhovten 25). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1686-24#Text>
5. ICH M3(R2): *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals* (No. EMA/CPMP/ICH/286/1995). (01.12.2009). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific-guideline>
6. Kim, J., & Scialli, A. (2011). Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol. Sci.*, 122, 1–6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
7. *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals* (ICH S6(R1)) (No. EMA/CHMP/ICH/731268/1998). (01.12.2011). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
8. *International Council for Harmonisation.* (n. d.). Safety Guidelines. <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>
9. Nastanova ST-N MOZU «Likarski zasoby. Nalezna laboratorna praktyka.» № 42-6.0:2008 (2009, Liutyi 16). <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/>
10. *Safety testing of drug metabolites guidance for industry.* (2026, March 6). Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/media/72279/download>
11. *Impurities in new drug substances - Step 5* (ICH Q3A(R2)) (No. CPMP/ICH/2737/99). (01.08.2002). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3a-r2-impurities-new-drug-substances-scientific-guideline>
12. *Impurities in new drug products - Step 5* (ICH Q3B(R2)) (No. CPMP/ICH/2738/99). (01.08.2003). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3b-r2-impurities-new-drug-products-scientific-guideline>
13. *Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk - Step 5* (ICH M7(R2)) (No. EMA/CHMP/ICH/83812/2013). (30.09.2023). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-step-5_en.pdf
14. *Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients* (2018, August 24). Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonclinical-studies-safety-evaluation-pharmaceutical-excipients>

15. *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product - Revision 2* (No. EMA/CHMP/QWP/396951/2006). (01.01.2008). <https://www.ema.europa.eu/en/excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-scientific-guideline>
16. *Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (ICH S7A)* (No. CPMP/ICH/539/00). (01.06.2001). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7a-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
17. *The non-clinical evaluation for assessing the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (ICH S7B)* (No. CPMP/ICH/423/02). (01.11.2005). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7b-non-clinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval-prolongation-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
18. *Guideline on the investigation of drug interactions* (No. CMP/EWP/560/95/rev 1 Corr). (01.01.2013). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf
19. *In vitro drug interaction studies: cytochrome P-450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions*. (2020, January 1). <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/nlmuid-101767646-pdf>
20. *ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies*. (1995, June 1). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s3a-toxicokinetics-assessment-systemic-exposure-toxicity-studies-scientific-guideline>
21. *Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. (ICH S5(R3))* (No. EMA/CHMP/ICH/544278/1998). (30.07.2020). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
22. *ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals - Step 5 - Scientific guideline* (No. EMA/CHMP/ICH/616110/2018). (26.09.2020). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s11-nonclinical-safety-testing-support-development-paediatric-pharmaceuticals-step-5-scientific-guideline>
23. Abulwerdi, G., Nguyen, H., Samuels, S., Hahn, E., Smikh, N., Nadeau, R., Green, D. J., & Burckart, G. J. (2025). Pediatric Developmental Drug Toxicity: Description of Juvenile Animal Studies in US FDA Prescribing Information and Assessing the Need for New Approach Methodologies. *J. Clin. Pharmacol.*, 65(9), 1150–1156. <https://doi.org/10.1002/jcph.70030>
24. Tuttle, A., Philip, V., Chesler, E., & Mogil, J. (2018). Comparing phenotypic variation between inbred and outbred mice. *Nat. Methods*, 15(12), <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0224-7>
25. Tam, W., & Cheung, K. (2020). Phenotypic characteristics of commonly used inbred mouse strains. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 98(9), 1215–1234. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01953-4>
26. *Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. Electronic Code of Federal Regulations*. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/section-320.33>
27. Crane, A., Militello, M., & Faulx, M. (2024). Digoxin is still useful, but is still causing toxicity. *Cleve Clin. J. Med.*, 91(8), 489–499. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23105>
28. *Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 423). (2001). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_g1gh294f/9789264071001-en.pdf
29. *Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 425). (2022). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure_g1gh2953/9789264071049-en.pdf
30. *Acute Dermal Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (No. 402). (2017). OECD Publishing. https://www.oecd.org/en/publications/test-no-402-acute-dermal-toxicity_9789264070585-en.html
31. *Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 420). (2002). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_g1gh2949/9789264070943-en.pdf
32. *Acute Inhalation Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 403). (2024). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2009/09/test-no-403-acute-inhalation-toxicity_g1gh2927/9789264070608-en.pdf
33. *Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) (ICH S4)* (No. CPMP/ICH/300/95). (01.05.1999). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-4-duration-chronic-toxicity-testing-animals-rodent-and-non-rodent-toxicity-testing-step-5_en.pdf
34. *Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity* (No. CPMP/SWP/1042/99). (2000). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-repeated-dose-toxicity_en.pdf
35. *Guideline on repeated dose toxicity*. (CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr). (01.09.2010). <https://www.ema.europa.eu/en/repeated-dose-toxicity-scientific-guideline>
36. Sewell, F., Corvaro, M., Andrus, A., Burke, J., Daston, G., Delaney, B., Domoradzki, J., Forlini, C., Green, M. L., Hofmann, T., Jäckel, S., Lee, M. S., Temerowski, M., Whalley, P., & Lewis, R. (2022). Recommendations on dose level selection for repeat dose toxicity studies. *Arch. Toxicol.*, 96, 1921–1934. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03293-3>
37. *Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use (ICH S2(R1))* (No. EMA/CHMP/ICH/126642/2008). (01.06.2012). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-scientific-guideline>
38. Ames, B., Mccann, J., & Yamasaki, E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.*, 31, 347–364. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(75\)90046-1](https://doi.org/10.1016/0165-1161(75)90046-1)
39. Gatehouse, D. (2012). Bacterial mutagenicity assays: test methods. *Methods Mol. Biol.*, 817, 21–34. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-421-6_2
40. *Bacterial Reverse Mutation Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 471). (1997). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2020/06/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_g1gh295b/9789264071247-en.pdf

41. Bolognesi, C., & Fenech, M. (2019). Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. *Methods Mol. Biol.*, 2031, 147–163. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9646-9_8
42. *In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 487). (2023). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_g1g6fb2a/9789264264861-en.pdf
43. *Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 474). (2016). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_g1g6fb16/9789264264762-en.pdf
44. *In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 489). (2016). OECD Publishing. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay_g1g6fb2c/9789264264885-en.pdf
45. *Genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing for pharmaceuticals (ICH S2B)* (No. CPMP/ICH/174/95). (1998). EMEA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals_en.pdf
46. Menz, J., Götz, M. E., Gündel, U., Gürtler, R., Herrmann, K., Hessel-Pras, S., Kneuer, C., Kolrep, F., Nitzsche, D., Pabel, U., Sachse, B., Schmeisser, S., Schumacher, D. M., Schwerdtle, T., Tralau, T., Zellmer, S., & Schäfer, B. (2023). Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose–response data. *Arch. Toxicol.*, 97, 2303–2328. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03553-w>
47. *ICH: S 1 A: The need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals - Step 5* (No. CPMP/ICH/140/95). (01.07.1996). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1a-need-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline>
48. *ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals* (No. EMA/774371/2022). (16.03.2023). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s1br1-testing-carcinogenicity-pharmaceuticals-scientific-guideline>
49. *ICH: S 1 C (R2): Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals - Step 5* (No. EMEA/CHMP/ICH/383/1995). (01.10.2008). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1c-r2-dose-selection-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline>
50. *ICH guideline S9 on non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals - Step 5* (No. EMA/CHMP/ICH/646107/2008). (01.05.2010). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s9-non-clinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-scientific-guideline>
51. *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products* (No. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1). (01.02.2018). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf
52. *Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products* (No. EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1). (01.05.2016). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf
53. *ICH: S 8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals - Step 5* (No. CHMP/167235/2004). (01.05.2006). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s8-immunotoxicity-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
54. *ICH guideline S10 on photosafety evaluation of pharmaceuticals - Step 5* (No. EMA/CHMP/ICH/752211/2012). (01.06.2014). https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s10-photosafety-evaluation-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
55. *Assessment of Abuse Potential of Drugs. Guidance for Industry*. Center for Drug Evaluation and Research (2017, January 1). <https://www.fda.gov/media/116739/download>
56. *Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers* / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2005, July 1). <https://www.fda.gov/media/72309/download>
57. Olson, H., Betton, G., Robinson, D., Thomas, K., Monro, A., Kolaja, G., Lilly, P., Sanders, J., Sipes, G., Bracken, W., Dorato, M., Van Deun, K., Smith, P., Berger, B., & Heller, A. (2000). Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 32, 56–67. <https://doi.org/10.1006/rtph.2000.1399>
58. Van Norman, G. (2019). Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach? *JACC Basic Transl. Sci.*, 4, 845–854. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2019.10.008>
59. Rosner, D., & Markowitz, G. (2023). “Ashamed to Put My Name to It”: Monsanto, Industrial Bio-Test Laboratories, and the Use of Fraudulent Science, 1969–1985. *Am. J. Public Health*, 113(6), 661–666. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2023.307247>
60. Nastanova ST-N MOZU “Likarski zasoby. Inspektuvannia ta pidtverdzhennia vidpovidnosti nalezhnii laboratornii praktytsi (GLP)” № 42–6.5:2024. (2024, Lypen 10). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nastanova_glp-nakaz-%E2%84%96-1199-vid-10.07.2024.pdf
61. Charoo, N., Ali, A., Buha, S., & Rahman, Z. (2019). Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 20(5), 166. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1376-1>
62. Motwani, S., Kaur, S., & Kitchlu, A. (2022). Cisplatin Nephrotoxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Preventative Strategies. *Semin Nephrol*, 42(6), 151341. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151341>
63. van der Geest, J. S. A., Kelters, I. R., Arends, B., van Ham, W. B., Benavente, E. D., Lapré, T. A., van der Kraak, P., van der Harst, P., Teske, A. J., Dendorfer, A., Mokhles, M. M., Doevendans, P. A., de Boer, T. P., van Laake, L. W., Sluijter, J. P. G., & Sampaio-Pinto, V. (2025). Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in susceptible human living myocardial slices: A proof-of-concept study. *Br. J. Pharmacol.*, 182(18), 4262–4280. <https://doi.org/10.1111/bph.70085>
64. Holme, J., Dahlin, D., Nelson, S., & Dybing, E. (1984). Cytotoxic effects of N-acetyl-p-benzoquinone imine, a common arylating intermediate of paracetamol and N-hydroxyparacetamol. *Biochemical Pharmacology*, 33(3), 401–406. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(84\)90232-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(84)90232-6)
65. Nelson, S. (1990). Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis*, 10(4), 267–278. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040482>

66. Hossen, M. S., Akter, A., Azmal, M., Rayhan, M., Islam, K. S., Islam, M. M., Ahmed, S., & Abdullah-Al-Shoeb, M. (2024). Unveiling the molecular basis of paracetamol-induced hepatotoxicity: Interaction of N-acetyl-p-benzoquinone imine with mitochondrial succinate dehydrogenase. *Biochem Biophys Rep*, 38, 101727. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101727>
67. McBride, W. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 278, 1358.
68. *The history of thalidomide by Dr. Widukind Lenz. Extract from a lecture given at the 1992 UNITH Congress.* (n. d.). Thalidomide.ca. <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2017/12/Dr-Lenz-history-of-thalidomide-1992.pdf>
69. Fratta, I., Sigg, E., & Maiorana, K. (1965). Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 7, 268–286. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(65\)90095-5](https://doi.org/10.1016/0041-008x(65)90095-5)
70. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1)* (No. EMA/827661/2011 Rev 1). (22.11.2017). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf
71. Leyva, E., Loredó-Carrillo, S. E., Rodríguez-Gutiérrez, I. R., de Loera, D., Navarro-Tovar, G., & López, L. I. (2025). Phototoxicity of Quinolones and Fluoroquinolones: A Mechanistic Review About Photophysical and Photochemical Pathways. *Photochem*, 5(3), 17. <https://doi.org/10.3390/photochem5030017>
72. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use topic E 2 E: Pharmacovigilance planning - Step 5* (No. CPMP/ICH/5716/03). (01.06.2005). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2e-pharmacovigilance-planning-pvp-scientific-guideline>

Відомості про авторів:

А. М. Дорошенко, кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: andrew.m.doroshenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0398-2583>

Ж. М. Полова, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>

А. І. Дорошенко, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: annadoroshenko2015@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-0964>

Information about the authors:

A. M. Doroshenko, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Ukraine. E-mail: andrew.m.doroshenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0398-2583>

Zh. M. Polova, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, Ukraine. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>

A. I. Doroshenko, Candidate in Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Ukraine. E-mail: annadoroshenko2015@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-0964>

Дата першого надходження: 06.03.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.