

Нормативная база проведения клинических исследований в мире и в России

А.В. Аликов, С.Д. Марченко

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аликов Александр Витальевич – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел. +7 (926) 618-73-95. E-mail: alexxall@yandex.ru

Марченко Севара Джурабековна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +7 (925) 259-10-55. E-mail: kafcd@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1964 г. была разработана Хельсинкская декларация (Declaration of Helsinki), которая объединила в себе этические принципы клинических исследований и расширила многие аспекты, впервые сформулированные в Нюрнбергском кодексе в 1946–1947 гг. Хельсинкская декларация с момента издания пересматривалась 9 раз в связи с постепенным накоплением знаний и опыта в сфере проведения клинических исследований. Основные позиции Хельсинкской декларации дополнило Руководство по медицинской этике биомедицинских исследований с участием человека, разработанное Советом международных организаций медицинских наук (Council for the International Organizations of Medical Science, CIOMS). С конца 90-х годов XX столетия официальным документом, регламентирующим проведение клинических исследований в странах Евросоюза, США и Японии, стало Руководство, изданное, согласно резолюции Международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonisation, ICH). Последнее включило в себя основные принципы двух Надлежащих клинических практик (Good Clinical Practice, GCP), разработанных Комитетом по патентованным лекарственным препаратам Евросоюза и ВОЗ.

В России в 1998 г. был опубликован отраслевой стандарт (ОСТ) 42–511–99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации», соответствующий многим принципам GCP. Позже, в 2005 г. был издан ГОСТ Р 52379–2005 «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика». Он представлял собой перевод актуальной на тот момент версии ICHGCP. В настоящее время основным законом, регулирующим порядок проведения клинических исследований в РФ, является Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (2010), глава 7 которого посвящена клиническим исследованиям лекарственных препаратов для медицинского применения. Основные принципы проведения клинических исследований подробно изложены в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» (2013). В рамках созданного в 2014 г. Евразийского экономического союза (ЕАЭС) было принято решение о формировании единого рынка лекарственных средств и издании единых руководств по индустрии фармакологической промышленности, что не отменяет существующие национальные правила. Таким образом, в настоящий момент действуют одновременно национальное законодательство и нормативные акты ЕАЭС, которые в ряде случаев имеют принципиальные различия, влияющие на тактику проведения клинических исследований.

Ключевые слова: клинические исследования, Хельсинкская декларация, ICH, Надлежащая клиническая практика, Евразийский экономический союз.

Для цитирования: А.В. Аликов, С.Д. Марченко. Нормативная база проведения клинических исследований в мире и в России. Фармация, 2018; 67 (8): 3–8. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-08-01>

THE REGULATORY FRAMEWORK FOR CLINICAL TRIALS IN THE WORLD AND IN RUSSIA

A.V. Alikov, S.D. Marchenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alikov Aleksandr Vital'evich – post-graduate student of the Department of Public Health and Healthcare named after N.A. Semashko of the Sechenov University. Tel. +7 (926) 618-73-95. E-mail: alexxall@yandex.ru

Marchenko Sevara Jurabekovna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Docent of the Department of organization and management in the field of drug circulation of the Sechenov University. Tel: +7 (925) 259-10-55. E-mail: kafcd@mail.ru

SUMMARY

In 1964, the World Health Organization (WHO) developed the Declaration of Helsinki as a set of ethical principles for clinical trials and an expansion of many aspects first formulated in the Nuremberg Code in 1946-1947. Since its publication, the Declaration of Helsinki has been revised 9 times due to the gradual accumulation of knowledge and experience with clinical trials. The main positions of the Declaration of Helsinki complemented the Manual on Medical Ethics of Biomedical Research involving human participants, which had been developed by the Council for International Organizations of Medical Science. Since the late 1990s, a guidance published in accordance with the resolution of the International Conference on Harmonization (ICH) has become an official document that regulates clinical trials in the European Union, the USA, and Japan. The guidance included the key principles of two Good Clinical Practices (GCP) developed by the Committee on Patent Medicines of the European Union and the WHO.

In 1998, Russia published Branch Standard (OST) 42-511-99 «Rules for quality clinical trials in the Russian Federation», which complied with many GCP principles. Later, in 2005, State Standard (GOST) R 52379-2005 «The National Standard of the Russian Federation. GCP» was published. It was a translation of an ICH-GCP version as of that time. Currently, the main law regulating the procedure of clinical trials in the Russian Federation is Federal Law No. 61-FZ «On Circulation of Medicines» (2010), Chapter 7 of which is devoted to clinical trials of drugs for medical use. The basic principles of clinical trials are set out in detail in the «Guide to the Examination of Medicines» (2013). Within the framework of the Eurasian Economic Union (EAEU) established in 2014, a decision was made to form a common market for medicines and to publish common guidelines for the pharmaceutical industry, which does not cancel the existing national rules. Thus, at the moment, the national legislation and regulations of the EAEU are in force simultaneously, which in some cases have fundamental differences that affect the tactics of clinical trials.

Key words: clinical trials; Declaration of Helsinki; International Conference on Harmonization, Good Clinical Practice, Eurasian Economic Union.

For citation: Alikov A.V., Marchenko S.D. The regulatory framework for clinical trials in the world and in Russia. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 67 (8). 3–8. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-08-01>

Мы живем в эпоху научных открытий, когда передовые разработки и инновационные исследования кардинально изменяют наш мир. Эти тенденции не обошли стороной и фармацию, а значит, и сферу клинических исследований. С 2004 по 2013 г. количество зарегистрированных за 1 год клинических исследований возросло в 7 раз. Впервые вопрос о необходимости введения регуляторных аспектов проведения исследований с участием человека был поднят в 1946–1947 гг. на Нюрнбергском процессе над нацистскими врачами, которые во время Второй Мировой войны проводили жестокие опыты над узниками фашистских лагерей. В результате был создан Нюрнбергский кодекс, который стал первичным, основополагающим документом, закрепляющим главенствующие этические принципы проведения исследований с участием людей. Одним из важнейших положений Нюрнбергского кодекса стал запрет проведения исследований с участием человека без его добровольного информированного согласия и права отказаться от исследования в любой момент [1, 2]. Предпосылкой для создания мощной базы правового регулирования сферы лекарственных препаратов послужила широко известная в мире «талидомидовая трагедия», произошедшая в конце 1950-х годов. В это время на фармацевтический рынок поступил препарат талидомид – производное глутаминовой

кислоты. Препарат обладал седативным действием и не вызывал привыкания; его начали применять в качестве снотворного средства, активно назначали беременным, поскольку он эффективно купировал утреннюю тошноту на первых неделях гестации. Талидомид использовали не менее чем в 46 странах мира, и позиционировали как абсолютно безопасный. В результате прием талидомида стал причиной развития грубых врожденных дефектов (преимущественно конечностей) у 10000 детей, что наблюдалось в период с 1957 по 1962 г. [3, 4]. Стало очевидным, что при выпуске препарата в обращение на рынок не были проведены соответствующие исследования на животных и клинические исследования, которые подтверждали бы эффективность и безопасность данного лекарственного средства (ЛС) [5]. Таким образом, встал вопрос о необходимости разработки регуляторных актов в отношении порядка проведения исследований с участием человека.

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была разработана Хельсинкская декларация (Declaration of Helsinki), которая объединила в себе этические принципы клинических исследований и расширила многие аспекты, впервые сформулированные в Нюрнбергском кодексе. Первая версия Хельсинкской декларации была издана в 1964 г. Основная цель данного документа – обеспечить проведение клинических иссле-

дований с соблюдением этических стандартов, гарантирующих уважение ко всем субъектам исследований и защиту их здоровья и прав. Через некоторое время Хельсинкская декларация перестала отвечать современным требованиям развивающейся науки. В частности, основных принципов данной декларации оказалось недостаточно для соблюдения всех правил этики, когда в развивающихся странах начались первые клинические исследования, связанные с изучением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и лечением синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Например, в Таиланде было проведено плацебо-контролируемое исследование, после которого стали назначать короткие курсы зидовудина беременным для изучения возможности уменьшить риск передачи ВИЧ плоду. Сегодня очевидно, что назначение плацебо вместо активного контроля в такой ситуации не было этичным, кроме того, вызывает сомнение этичность включения в исследование беременных женщин без специально обоснования [6, 7].

Неудивительно, что в Хельсинкской декларации не были учтены данные принципы, ведь первая версия Декларации была издана задолго до открытия ВИЧ и отвечала только требованиям и задачам своего времени [8]. Известны и другие случаи нарушения основополагающих принципов этики и прав человека в области клинических исследований. Так, в 60–70-х годах XX столетия в США общественный резонанс вызвало проведение ряда испытаний на социально незащищенных и уязвимых слоях населения (например, намеренное инфицирование вирусным гепатитом умственно отсталых детей в нью-йоркской школе Уиллоубрук с целью изучения этиопатогенеза заболевания для разработки защитной вакцины, а также изучение естественного течения сифилиса на чернокожих, которым умышленно не назначалось необходимое лечение – «исследование сифилиса Таскиги») [5].

Хельсинкская декларация с момента своего издания в 1964 г. претерпела 9 пересмотров ввиду постепенного накопления знаний и опыта в сфере проведения клинических исследований. Последний пересмотр Декларации произошел в 2013 г. (Форталеза, Бразилия). Впоследствии Совет международных организаций медицинских наук (Council for the International Organizations of Medical Science, CIOMS) выпустил Руководство по медицинской этике биомедицинских исследований с участием человека, в котором были дополнены основные позиции Хельсинкской деклара-

ции. Так, было отмечено, что одним из критериев уязвимости является «недостаток альтернативных способов получения медицинской помощи или других дорогих потребностей» [8].

Кроме того, имеются 2 широко признанных в мире кодекса Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), устанавливающие организационно-методические требования к проведению клинических исследований. Унифицированное руководство по GCP было издано в Европейском Союзе Комитетом по патентованным лекарственным препаратам в 1990 г. и стало официальным документом для всех государств – членов ЕС в соответствии с указом Европейской Комиссии 91/507/ЕЕСот 1991 г. Другой кодекс GCP, получивший международное признание, был издан ВОЗ в 1995 г. Эти кодексы послужили основой для получившего широкое признание в мире Согласованного трехстороннего руководства, которое было издано в рамках Международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonisation, ICH) в 1996 г. Таким образом, ICHGCP официально заменил предыдущее руководство по GCP в Европейском Союзе, а также стал официальным руководством по проведению клинических исследований в США и Японии. Согласно требованиям данного Руководства, большая часть ответственности по защите субъектов исследований была возложена на этические комитеты и врачей-исследователей, в то время как роль спонсора теперь заключалась в организации исследования, предоставлении этим сторонам исчерпывающей информации и материально-технической базы, чтобы они смогли качественно выполнить свою работу [9]. Следует отметить, что изначальной целью ICH было формирование и издание руководств, регулирующих различные технические аспекты регистрации лекарственных препаратов, особенно такие области, как качество препаратов, доклинические исследования эффективности и безопасности [10].

В настоящее время основная цель деятельности ICH – гармонизация мирового законодательства для обеспечения разработки безопасных, эффективных и высококачественных ЛС. ICH также стремится обеспечить максимально эффективную с точки зрения ресурсов разработку новых препаратов. Законодательство крупнейших и наиболее авторитетных мировых регуляторных ведомств в области обращения ЛС – Европейского агентства по оценке ЛС (European Medicines Agency, EMA) и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медика-

ментов (Food and Drug Administration, FDA) США – гармонизированы с ICH.

Таким образом, все методические материалы ICH, в том числе и принципы GCP, отражают и обобщают существующие на текущий момент нормативные документы и сложившуюся практику проведения клинических исследований и регистрации новых лекарственных препаратов в ведущих индустриальных государствах мира, включая США, страны Западной Европы и Японию.

Для защиты прав человека, в частности от негативных последствий применения новых биомедицинских технологий, и в целях контроля соблюдения этических кодексов, законов и стандартов ООН по вопросам образования, науки и культуры (ЮНЕСКО) инициировала формирование Международного комитета по биоэтике (1997 г.). Это решение было поддержано ВОЗ, ООН по программе окружающей среды (ЮНЭП) и Советом Европы [5]. Однако проблема защиты пациентов от потенциального вреда биомедицинских технологий все еще остается актуальной. В качестве примера можно привести вторую волну детей, рожденных с грубыми дефектами физического развития вследствие приема беременными женщинами талидомида, но теперь уже в Бразилии. В настоящее время талидомид используется для лечения многих патологий, в частности для симптоматического лечения лепры, множественной миеломы и других заболеваний. Лепра – распространенное заболевание в Бразилии. Пациенты, которым прописывали талидомид, могли отдавать препарат своим знакомым, которые не осознавали всю опасность его приема. По данным Castillaetal (1996), в Бразилии в период с 1969 по 1995 г. родилось 34 ребенка с тяжелыми деформациями, которые были обусловлены приемом талидомида их матерями во время беременности, причем тяжесть этих врожденных уродств была сопоставима с тяжестью деформаций у детей первой волны трагедии [11].

Таким образом, очевидно, что сфера фармации и клинических исследований должна быть предметом жесткого правового регулирования на международном и национальном уровнях с целью предупреждения подобных трагедий и защиты базовых прав человека.

История становления нормативной базы для проведения клинических исследований в нашей стране также была непростой. В Советском Союзе пациентов, как правило, не информировали об их участии в исследованиях [5]. В странах бывшего СССР этические комитеты стали создаваться с

середины 1990-х годов [12]. Приказом Минздрава РФ №248 от 14 августа 1998 г. «О создании Комитета по биомедицинской этике Минздрава России» в нашей стране был учрежден этический комитет, которому была поручена разработка плана мероприятий, направленных на реализацию некоторых положений Конвенции Совета Европы 1997 г. «О правах человека в биомедицине», в частности о запрещении клонирования человека. Конвенция была принята в городе Овьедо (Испания), была подписана и ратифицирована многими странами, в том числе и Россией. В отличие от Нюрнбергского кодекса и Хельсинкской декларации, данная Конвенция является юридическим документом, в котором провозглашены юридические обязательства подписавших ее государств. В качестве основного принципа, разрешающего медицинское вмешательство в отношении человека, в Конвенции обозначен приоритет интересов и блага отдельного человека по сравнению с интересами общества и науки [13].

В 1998 г. был опубликован отраслевой стандарт (ОСТ) 42–511–99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации», в котором были отражены многие принципы GCP. В 2003 г. Минздравом РФ был выпущен Приказ № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации». Этот Приказ стал основным документом, регулирующим проведение клинических испытаний в Российской Федерации. Позже введен в действие ГОСТ Р 52379-2005 «Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика», утвержденный Приказом Ростехрегулирования № 232-ст от 27.09.2005. Он представлял собой перевод актуальной на тот момент версии ICHGCP. Целью данного ГОСТа являлось установление единых со странами ЕС, США и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами перечисленных стран.

На сегодняшний день порядок проведения клинических исследований в нашей стране регулируется в соответствии с требованиями Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010, Глава 7 Закона посвящена клиническим исследованиям лекарственных препаратов для медицинского применения. Согласно статье 38 Закона, клинические исследования на территории РФ проводятся с целью установления эффективности и безопасности ЛС, для изучения возможности расширения

показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов, а также для установления биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности для воспроизведенных лекарственных препаратов [14]. Основные принципы проведения клинических исследований подробно изложены в «Руководстве по экспертизе лекарственных средств», изданном ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» в 2013 г. [15]. В 2016 г. был выпущен Приказ Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Это стало знаковым событием для российского рынка клинических исследований, поскольку новые правила значительно ближе к тексту оригинального GCP.

В настоящее время Россия стремится учесть опыт других стран, а также привести текущее законодательство в области клинических исследований и качество исследований в соответствие с правилами наиболее авторитетных международных и национальных регуляторных ведомств, таких как EMA и FDA. Таким образом происходит интеграция в международный фармацевтический рынок. Договором от 29.05.2014 г. был создан Евразийский экономический союз (ЕАЭС), в состав которого вошли Россия, Белоруссия, Армения, Казахстан, Киргизия. ЕАЭС был создан в целях всесторонней модернизации, кооперации и повышения конкурентоспособности национальных экономик и создания условий для стабильного развития в интересах повышения жизненного уровня населения государств-членов. Создание ЕАЭС также отразилось и на сфере фармации и индустрии клинических исследований. Было принято решение о формировании единого рынка ЛС и издании единых руководств, всесторонне регламентирующих организационные и правовые аспекты проведения доклинических, клинических исследований и регистрации ЛС. Законодательство ЕАЭС в этой сфере максимально гармонизировано с законодательством EMA, что в будущем должно способствовать признанию российских исследований и проведенных в других государствах Союза на международном уровне.

Таким образом, фармация развивается в условиях сложного правового поля; одновременно действуют национальное законодательство и нормативные акты ЕАЭС, которые в ряде случаев принципиально различаются. В частности, изменилось и само определение понятия

«клиническое исследование». Так, согласно Федеральному Закону № 61-ФЗ, клиническое исследование лекарственного препарата представляет собой изучение его диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств в процессе применения у человека и животного при использовании научных методов, оценивающих безопасность, качество и эффективность лекарственного препарата [14]. В то же время в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС, которые были подготовлены полностью на основе ICH GCP, клиническое исследование – это клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий [16]: назначение субъекту исследования конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой в государстве – члене ЕАЭС, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом исследовании; решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение; субъектам исследования, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга.

Таким образом, определение, сформулированное в Законе № 61-ФЗ, основывается на уточнении конкретного предмета исследования, в то время как основным критерием, согласно документам ЕАЭС, является методология исследования. Кроме того, в правилах ЕАЭС и Законе № 61-ФЗ существенно разнятся требования к особенностям клинических исследований и необходимости наличия их результатов в регистрационном досье в зависимости от вида изучаемого лекарственного препарата. Помимо прочего, в Законе № 61-ФЗ и нормативно-правовых документах ЕАЭС значительно отличаются определения референтного и воспроизведенного препарата, что в конечном итоге влияет на стратегию регистрации и необходимость проведения клинических исследований при регистрации препарата по национальным правилам или по правилам ЕАЭС. Также в правилах ЕАЭС, в отличие от Закона 61-ФЗ, отсутствует определение исследования терапевтической эквивалентности, но, аналогично соответствующим документам FDA, появился термин «фармацевтические эквиваленты», под которым понимают лекарственные препараты в идентичных лекарственных формах, которые содержат одинаковое количество идентичного действующего вещества

и доставляют таковое в течение идентичного периода дозирования. Можно ожидать, что эти препараты будут иметь один и тот же клинический эффект и профиль безопасности [17]. В настоящий момент и до 31.12.2020 г. у любого производителя есть выбор, каким образом регистрировать новый лекарственный препарат: по национальным требованиям или по требованиям ЕАЭС.

Заключение

Введение общего рынка лекарственных средств, единых нормативно-правовых актов проведения клинических исследований и процедуры взаимного признания в странах ЕАЭС значительно расширит возможности производителей, увеличит потенциальный рынок, облегчит регистрацию многих лекарственных средств, будет способствовать активному сотрудничеству стран в области науки и практической медицины, в том числе за счет взаимного признания результатов проведенных клинических исследований в других государствах – членах ЕАЭС. Настоящий период – переходный; происходит постепенная смена национальных правил на нормативно-правовые акты ЕАЭС. Все заинтересованные стороны, включая производителей лекарственных средств и уполномоченные органы здравоохранения, должны эффективно перестроить свою работу с учетом новых требований в рамках ЕАЭС, которые вскоре станут обязательными к исполнению для всех стран – членов Союза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Annas G.J., Grodin M.A. The nuremberg code. B: The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Oxford University Press New York; 2008 Apr. 848.
2. Лопухин Ю.М. Биоэтика в России. Вестник РАН, 2001; 71 (9): 771–4. [Lopukhin Yu.M. Bioethics in Russia. Vestnik RAN 2001; 71 (9): 771–774 (in Russian)].
3. Vargesson Neil. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. BioEssays, 2009; 31 (12): 1327–36. <http://doi.org/10.1002/bies.200900103>.
4. Vargesson Neil. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects Res. Part C. Embryo Today Rev., 2015; 105(2):140–156. <http://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
5. Котульский И.В., Никольченко О.А. Феномен биоэтики и вопросы медицинской этики. Ортопедия, травматология и протезирование, 2010; 2 (579): 101–6. [Kotul'skiy I.V.,

Nikolchenko O.A. The phenomenon of bioethics and questions of medical ethics. Ortopedij a Travmatologiya i Protezirovanie, 2010; 2 (579): 101–6 (in Russian)].

6. Lurie P., Wolfe S.M. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. N. Engl. J. Med., 1997; 337 (12): 853–6. <http://doi.org/10.1056/NEJM199709183371212>
7. De Zulueta P. Randomised Placebo-controlled trials and HIV-infected Pregnant Women in Developing Countries. Ethical Imperialism or Unethical Exploitation. Bioethics., 2001; 15(4): 289–311. <http://doi.org/10.1111/1467-8519.00240>
8. Zion D., Gillam L., Loff B. The Declaration of Helsinki, CIOMS and the ethics of research on vulnerable populations. Nat. Med., 2000; 6(6):615. <http://doi.org/10.1038/76174>
9. Switula D. Principles of good clinical practice (GCP) in clinical research. Sci. Eng. Ethics., 2000; 6 (1): 71–7. <http://doi.org/10.1007/s11948-000-0025-z>
10. Branch S.K. Guidelines from the International Conference on Harmonisation (ICH). J. Pharm. Biomed. Anal., 2005; 38 (5): 798–805. <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.02.037>
11. Castilla E.E., Ashton-Prolla P., Barreda-Mejia E. et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. Teratology., 1996; 54 (6): 273–7.
12. Кундиев Ю.И., Скребцова Е.В., Чашин Н.А. Взаимодействие этических комитетов и комиссий различного уровня. «Экологические, правовые и медицинские аспекты биоэтики и безопасности». Научно-практический семинар с международным участием. 2011, май 12–14. Гродно, Беларусь. Гродно: ГрГУ; 2011; 197–203. [Kundiev Yu.I., Skrebzhova E.V., Chashin N.A. Interaction of ethical committees and commissions of various levels. «Jekologicheskie, pravovye i medicinskie aspekty biojetiki i bezopasnosti». Nauchno-prakticheskij seminar s mezhdunarodnym uchastiem; 2011, May 12–14. Grodno, Belarus'. Grodno: GrGU, 2011; 197–203 (in Russian)].
13. Старовойтова О.Э., Сальников В.П. Биомедицинский эксперимент и закон. Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России, 2006; (2): 25–32. [Starovoitova O.E., Salnikov V.P. Biomedical experiment and law. Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta MVD Rossii, 2006; (2): 25–32 (in Russian)].
14. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. [Federal Law «On the circulation of medicines» 12.04.2010 № 61-ФЗ (in Russian)]
15. Миронов А.Н., Петров В.И., Меркулов В.А. и др. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. М.: Гриф и К, 2013; 328. [Mironov A.N., Petrov V.I., Merkulov V.A. et al. Guide to the examination of medicines. T. 1. Moscow: GrifK, 2013; 328 (in Russian)].
16. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Евразийский экономический союз, 2016. [Rules for Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union. Eurasian Economic Union, 2016 (in Russian)].
17. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Евразийский экономический союз, 2016. [Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union. Eurasian Economic Union, 2016 (in Russian)].

Поступила 01 июня 2018 г.