

В.И. Петров, И.Н. Тюренков, Д.В. Куркин



Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

От молекулы до лекарства. Фармакологистический подход

Разработка оригинальных лекарственных средств — сложный, длительный, трудоемкий, затратный и рискованный процесс. Фармацевтическая отрасль является критически важной областью технологического суверенитета страны. Эффективное функционирование системы лекарственного обеспечения невозможно без создания оригинальных лекарственных препаратов, обеспечивающих фундамент для поступательного развития целого ряда отраслей социально-экономического сектора экономики страны. Отечественная фармакология сталкивается с рядом нерешенных задач, многие из которых должны рассматриваться через призму фармакологических дисциплин, в первую очередь теоретической и клинической фармакологии, а также учитывая эволюцию применяемых в них подходов. Фармакологистика представляет собой систему мышления фармакологов и специалистов в области разработки лекарств, преследуя цель не только повысить качество и количество создаваемых лекарственных средств, но и ускорить этот процесс. В данной статье приведено описание сути фармакологистического подхода, кратко рассмотрены основные этапы разработки оригинального лекарственного средства — от идеи до исследований, проводимых после широкого внедрения препарата в клиническую практику. В завершении статьи авторами представлен успешный опыт применения фармакологистического подхода фармакологами ФГБОУ ВО ВолГМУ на примере разработки нового оригинального лекарственного средства для лечения сахарного диабета и его осложнений.

Ключевые слова: фармакологистика, разработка лекарственных средств, доклинические исследования

Для цитирования: Петров В.И., Тюренков И.Н., Куркин Д.В. От молекулы до лекарства. Фармакологистический подход. Вестник РАМН. 2023;78(1):53–61. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2237>

53

Введение

Современные реалии требуют дополнения системы клинического мышления элементами, позволяющими осуществить рациональный выбор фармакотерапии различных заболеваний. В сложившейся системе координат врач в своем выборе тактики лечения, как правило, не имеет возможности ориентироваться только на эффективность и безопасность лекарственных средств. Фармакологистика — новое понятие в фармакологии, дополнительный компонент клинического мышления врача, раскрывающий не только экономические аспекты терапии различных заболеваний, но и весь путь лекарства — от исследовательской лаборатории или производственной площадки до пациента [1].

Основной целью структур, составляющих систему здравоохранения, является необходимость обеспечения доступности современных методов лечения большему

числу пациентов. На этапах внедрения в клиническую практику инновационные методы лечения (в том числе и фармакотерапия) требуют информационной поддержки, сопровождения и продвижения, а научная, нормативная, производственная и экономическая составляющие процесса разработки новых лекарственных препаратов должны быть понятны всем участникам этого процесса.

Важнейшим качеством инновационных методов лечения, позволяющим применение к ним протекционистских мер, должен считаться баланс между эффективностью, безопасностью и стоимостью для различных групп (когорт) пациентов с отдельными заболеваниями в условиях конкретной системы здравоохранения и сложившейся клинической практики, а также устоявшейся системы лекарственного обеспечения.

Логистику можно определить как детальную организацию и реализацию сложного процесса движения

V.I. Petrov, I.N. Tyurenkov, D.V. Kurkin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

From Molecule to Drug. Pharmaceutical Logistics Approach

The development of original drugs is a complex, time-consuming, labor-intensive, costly, and risky process. The pharmaceutical industry is a critically important area of technological sovereignty of the country. Effective functioning of the drug supply system is impossible without original drug development process, which provide the foundation for progressive evolution of a number of branches of the socio-economic sector of the country's economy. Domestic pharmacology faces several unresolved problems, many of which must be viewed through the prism of pharmacological disciplines, primarily theoretical and clinical pharmacology, and considering the evolution of approaches used in them. Pharmacology is a system of thought for pharmacologists and experts in drug development, aiming not only to improve the quality and quantity of drugs created, but also to accelerate this process. This article describes the essence of the pharmacological approach, briefly describing the main stages of the development of an original drug — from the idea to research conducted, after the widespread introduction of the drug into clinical practice. At the end of the article the authors presented the successful experience of pharmacological approach application by pharmacologists of Volgograd State Medical University on the example of the development of an original drug for the treatment of diabetes mellitus and its complications.

Keywords: pharmaceutical logistics, drug development, preclinical drug evaluation

For citation: Petrov VI, Tyurenkov IN, Kurkin DV. From Molecule to Drug. Pharmaceutical Logistics Approach. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(1):53–61. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2237>

материальных и нематериальных ресурсов из пункта происхождения в пункт потребления [2].

Фармакотерапия — это сложный процесс с материальной и нематериальной составляющими, оптимизация которого требует применения нескольких подходов, в том числе логистического. Фармакология как интеграционная область знаний, фокусирующаяся на эффективности, безопасности, взаимозаменяемости, доступности и прочих характеристиках лекарственных средств, уже практически находится в новой парадигме, которую важно определить как фармакологистическую.

Фармакологистика — это парадигма в фармакологии, позволяющая повысить скорость и качество разработки новых оригинальных отечественных лекарственных средств и их внедрение в медицинскую практику с учетом эффективности, безопасности, фармако-эпидемиологических данных, результатов фармако-экономических исследований [1].

В отличие от трансляционной медицины, которая является опциональным элементом фармакологистики, поскольку позволяет выработать фундаментальные подходы к разработке лекарственных средств, фармакологистика призвана охватывать все процессы, составляющие жизненный цикл лекарств, как разработку оригинальных молекул, так и выведение их на рынок в виде лекарственных препаратов, а также модификацию свойств имеющихся препаратов под нужды целевых популяций пациентов.

Естественно, область применения фармакологистических подходов должна внедряться в процессы разработки инновационных лекарственных средств, что позволит в кратчайшие сроки расширить возможности врача в части инструментов фармакотерапии. Поэтому ниже мы приведем максимально унифицированную логистическую цепь разработки инновационного лекарственного средства.

Фармакологистический подход при разработке оригинальных лекарственных средств в базисной фармакологии

В настоящее время фармацевтическая отрасль претерпевает ряд существенных изменений, главными из которых можно считать ускорение разработки новых лекарств, их усложнение и удорожание. Повышение скорости создания новых лекарств обусловлено стремительным ростом уровня знаний и технологий. Усложнение лекарств определяется, с одной стороны, исчерпанием лимита простых решений, а с другой — стремлением компаний-разработчиков обезопасить продукт от выпуска аналогичных по химической структуре или с таким же механизмом действия конкурентами, что в совокупности со стремлением к максимизации прибыли объясняет высокую стоимость оригинальных лекарств [3].

Вне зависимости от различных особенностей лекарственных препаратов их создание сопряжено с последовательным прохождением ряда стадий разработки [4].

Любое новое лекарственное средство начинается с идеи — первой фазы разработки (фазы «открытия» в ходе проведения и анализа фундаментальных исследований). Именно на этом этапе целенаправленно и предметно изучается болезнь, определяются терапевтические цели, которые необходимо достичь, и устанавливается, что будет отличать разрабатываемый оригинальный препарат от существующих, выдвигается гипотеза будущего фармакологического подхода с применением методов

биомедицинской информатики. На этом же этапе формируются архив данных и биорепозиторий, которые по-полняются на протяжении всего времени существования проекта, проводится выбор или разработка программы создания животных (отбор генотипов и фенотипов) и/или клеточных линий для исследования, определяется/анализируется молекулярный механизм действия планируемого лекарства. Сбор информации, как правило, не прекращается на протяжении существования всего проекта, включая клинические и постмаркетинговые исследования, поскольку эта часть проекта важна для детального исследования и улучшения, а также разработки более совершенных продуктов.

На следующем этапе обычно определяют фармакологическую мишень и разрабатывают программу биомаркеров. В данном контексте фармакологическая мишень рассматривается с точки зрения первичных и вторичных фармакологических эффектов, которые потенциально можно ожидать от вещества, обладающего прогнозируемым механизмом действия (молекулярный механизм действия). Под первичной фармакодинамикой понимают специфическое фармакологическое действие и механизм основного фармакологического эффекта, что в совокупности определяет терапевтическую эффективность. Вторичные эффекты возникают в результате не всегда высокой избирательности взаимодействия вещества с мишенью и его возможного влияния на похожие структуры, что обуславливает развитие побочных, плейотропных или нейтральных эффектов [5]. В планируемом проекте разрабатывается программа выявления и оценки выраженности фармакологических эффектов, степени взаимодействия вещества с мишенью и терапевтической ценности разрабатываемого лекарственного препарата, для чего определяют несколько групп биомаркеров. Прогностические биомаркеры раскрывают течение заболевания, и на основе их анализа можно прогнозировать исход процесса вне зависимости от проведения терапии [6, 7]. По наличию предиктивных (предсказывающих) маркеров определяют условия, способствующие высокому или низкому ответу на введение разрабатываемого препарата, которые необходимо учитывать для снижения вероятности получения ложноположительных и ложноотрицательных трактовок результатов исследований. Биомаркер ответа можно определить как явление, наличие которого свидетельствует о возникновении биологического ответа на введение разрабатываемого средства. После определения набора методов оценки первичной/вторичной фармакодинамики и разработки системы биомаркеров целесообразно провести квалификацию целей (определить приоритетные цели и уровень прогностического потенциала успешности разрабатываемого средства в случае их достижения). Это завершается определением суррогатных конечных точек (важно отметить их важную роль в формировании маркетингового плана развития лекарственного средства, поскольку их оценка может стать основанием для открытия терапевтической ниши или ключевых преимуществ) в будущих клинических исследованиях. Помимо этого, определяют необходимость разработки сопутствующей диагностики, которая представляет собой медицинское изделие, часто — для диагностики *in vitro*, т.е. для получения информации, необходимой для безопасного и эффективного использования соответствующего лекарственного средства (потенциальные серьезные побочные эффекты или риски) [8, 9].

По завершении подготовительных мероприятий и разработки системы тестов по определению эффектив-



Рис. 1. Первые этапы в создании оригинальных лекарственных препаратов на основе малых органических молекул (цит. по: [13])

ности подбирают программу высокопроизводительного скрининга, отбирают и анализируют библиотеки веществ и методами хемоинформатики определяют возможность первичной оптимизации отобранных молекул. Выбранные молекулы пропускают через различные системы высокопроизводительного скрининга, в результате чего получают одну или несколько перспективных, которые принято называть хитами. В случае неудачи этап начинается сначала. Выявленные «хиты» подвергают отбору с целью дальнейшей оптимизации [10–12].

Отобранную молекулу(ы) пытаются оптимизировать, применяя методы компьютерного моделирования и прогнозирования, после чего ее синтезируют и, запуская параллельную программу оптимизации химического синтеза, в исследованиях *in vitro* оценивают безопасность и функциональность (рис. 1). Для отобранной молекулы разрабатывают технологию получения опытных образцов (без требований стандартов GMP), которые в последующем используют для оценки фармакодинамики и токсикологии в исследованиях *in vitro/in vivo* без следования стандартам GLP. На основе полученных результатов оценивают эффективность, терапевтический потенциал и перспективность выбранной концепции, после чего определяют прогностическую терапевтическую дозу и требуемую экспозицию для соединений, которые будут необходимо произвести мелкосерийными партиями готовых образцов с соблюдением стандартов GMP и которые будут исследовать по стандартам GLP [13].

После проведения исследований фармакодинамики, фармакокинетики и токсикологии, в том числе расширенной, производственный партнер обеспечивает стандартизацию производства и все контролирующие мероприятия, а также постоянную доступность продукта с регламентированными и воспроизводимыми параметрами качества. На основе обобщенных данных производитель лекарственного средства подготавливает и направляет в регулирующий орган регистрационное досье для получения разрешения на проведение клинических исследований нового лекарственного средства (рис. 2) [5].

Спонсор (физическое или юридическое лицо) инициирует клиническое исследование (КИ) и несет полную ответственность за его организацию и/или финансирование (рис. 3). Договорные, легальные отношения оформляются между спонсором и контрактной исследовательской организацией/исследователями, имеющими квалифицированный персонал, и регламентируют планирование,

подготовку и проведение исследований. Исследователи имеют доступ к биомедицинской информации (информатики), архиву данных и биорепозиторию, при этом все полученные в ходе работ материалы передаются на хранение. В обязанности исследователя также входят организация получения одобрения совета по этике, подбор персонала, сбор и подписания информированных согла-

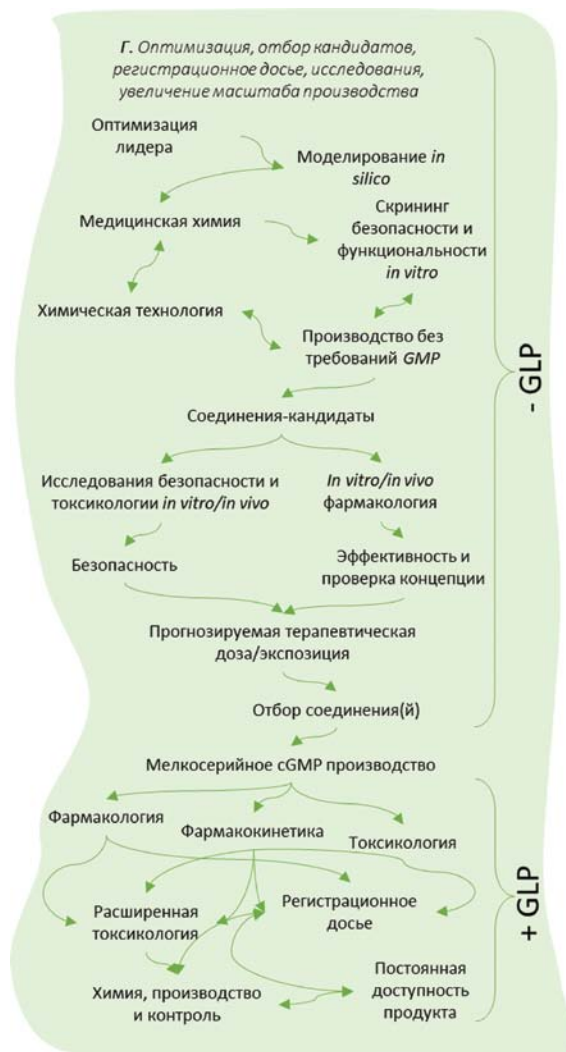


Рис. 2. Схема доклинического и фармацевтического этапа разработки оригинальных лекарственных средств (цит. по: [13])



Рис. 3. Схема проведения клинических исследований при разработке нового оригинального лекарственного средства (цит. по: [13])

сий, отбор и включение в исследование, формирование когорт пациентов, проведение испытаний (предварительные, I–III фазы). Данные, полученные в ходе этих КИ, архивируются и должны быть обнародованы, в том числе для совершенствования будущих клинических программ и разработки новых дизайнов КИ. Разработка дизайна и протокола КИ осуществляется с учетом описанных выше моментов, естественной истории и эпидемиологических исследований (исходы, частота и степень тяжести заболевания), в результате идентифицируют целевую популяцию, терапевтические и клинические конечные точки, достижение или недостижение которых определяет успех или неудачу лекарственного препарата и его одобрение к широкому применению.

Положительные результаты КИ могут являться основанием для одобрения регулирующим органом нового лекарственного средства, после чего начинается этап постмаркетинговых исследований эффективности и безопасности. На этом этапе собирается информация о возникающих нежелательных явлениях, учитывающихся в фармакоэпидемиологических исследованиях, а также анализируются данные о лекарственных средствах, применяющихся по аналогичным показаниям. Постмаркетинговые исследования представляют большую ценность для оценки безопасности оригинального лекарственного средства и возможностей расширения диапазона его применения (назначение по новым показаниям или перепрофилирование), что служит для выполнения дополнительных исследований и/или разработки новой гипотезы дальнейшей разработки [14–16]. Параллельно с проведением постмаркетинговых исследований решается важнейшая задача по обеспечению доступности созданного лекарственного средства населению, что требует определения стоимости, занесения информации о препарате в стандарты лечения и различные нормативные акты/списки, создания логистических потоков и ин-

формирования профессиональных сообществ/пациентов (продвижение, рис. 4).

Представленные выше этапы разработки оригинального лекарственного средства на основе малых молекул объединены в схемы, представленные на рис. 5 и 6.

Применение фармакологистических принципов в разработке оригинальных отечественных лекарственных средств

Следуя описанным выше подходам в разработке оригинальных лекарственных средств, фармакологи Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ) в сотрудничестве с химиками Центра высоких технологий «ХимРар» и в ходе участия в федеральной целевой программе «Фарма–2020» разработали оригинальное отечественное лекарственное средство дипиарон [17]. Этот препарат представляет собой первый в классе агонист GPR119, стимулирующий продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и оказывающий выраженное противодиабетическое действие, снижая гипергликемию, оказывая эндотелио- и церебропротективное действие [17, 18].

Детальное изучение патогенеза сахарного диабета, клинической фармакологии современных препаратов для его лечения и направлений в разработке гипогликемических лекарственных средств позволило выбрать перспективную нишу — фармакологическую стимуляцию секреции гормонов семейства инкретин.

Инкретины, обладая глюкозозависимым механизмом действия, способны устранять постпрандиальную гипергликемию, предупреждая глюкозотоксичность. Экспериментальные и клинические данные указывают на наличие целого ряда плейотропных эффектов, присущих инкретиномиметикам, которые расширяют их терапев-



Рис. 4. Схема получения одобрения регулятора, постмаркетинговых исследований и внедрения в клиническую практику оригинального лекарственного средства (цит. по: [13])

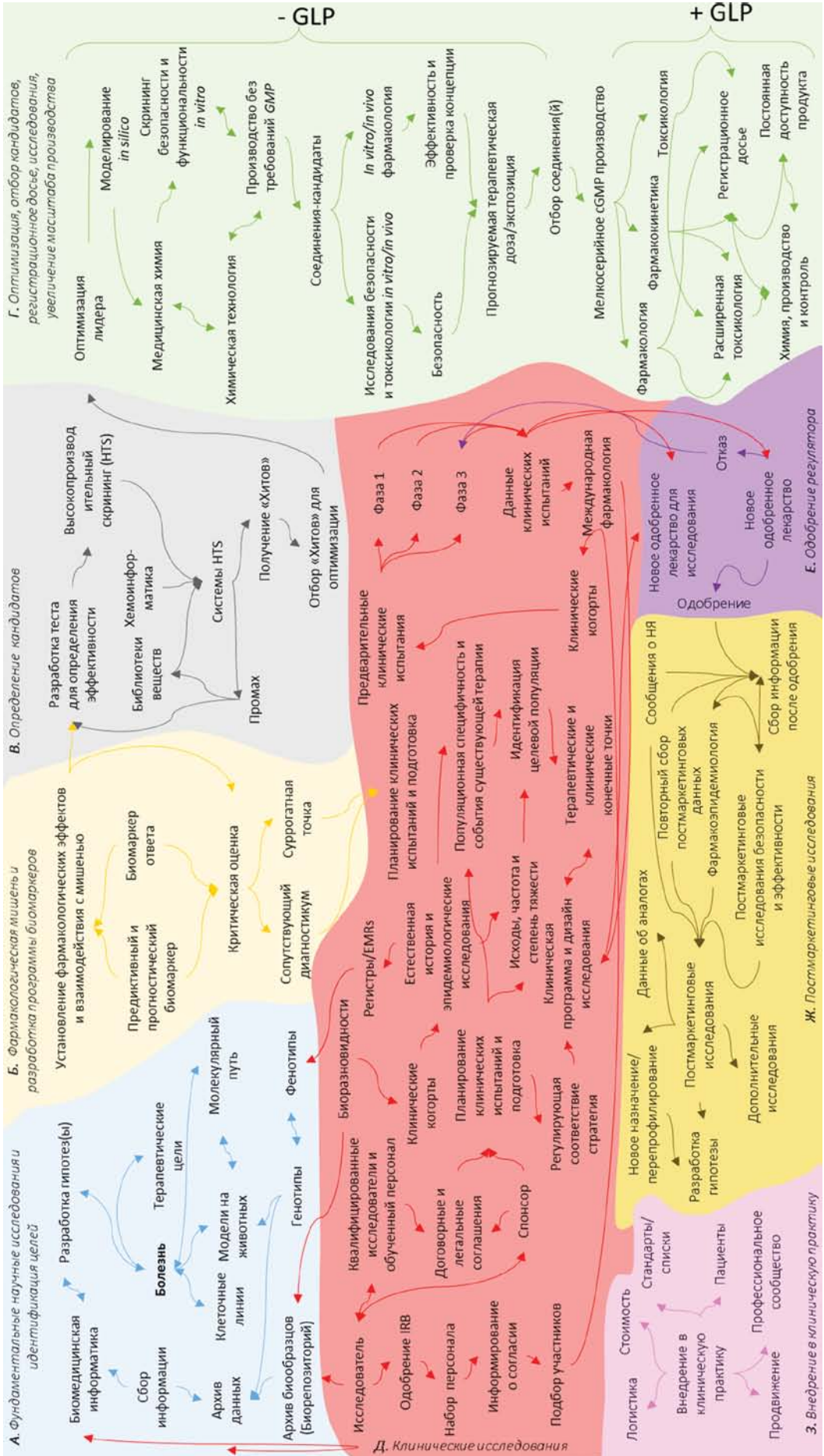


Рис. 5. Обобщенная схема этапов разработки оригинальных лекарственных средств на основе малых молекул (цит. по: [13])

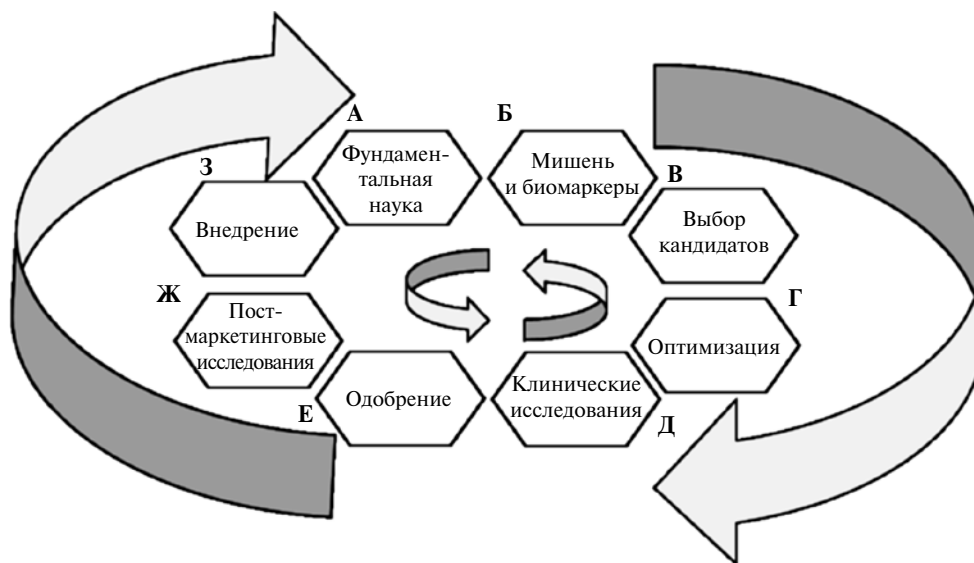


Рис. 6. Схема и связь этапов разработки оригинальных лекарственных средств на основе малых молекул

58

тический потенциал [19, 20]. Мировые фармацевтические компании в подавляющем большинстве сосредоточились на разработке синтетических аналогов ГПП-1 (лираглутида, семаглутида, дулаглутида и др.), обладающих устойчивостью к биодegradации ферментами группы дипептидилпептидазы (ДПП), в том числе их пероральных лекарственных форм (семаглутид), ингибиторов активности ДПП (ситаглиптина, линаглиптина, саксаглиптина и др.), двойных агонистов рецепторов инкретинов (ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП)). Созданные препараты показывают высокую клиническую эффективность в управлении сахарным диабетом [21, 22]. Их введение в организм человека имитирует действие нативных гормонов, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, но их модифицированные структуры (синтетические аналоги ГПП-1) метаболизируются путем, отличающимся от протекающего в здоровом организме. Течение нормального метаболизма инкретинов также нарушается применением ингибиторов ферментов, обеспечивающих их деградацию. Известно, что один из основных гормонов семейства инкретина — ГПП-1 — в физиологических условиях метаболизируется с образованием активного вещества — ГПП-1 (9–37 амид), которое оказывает выраженное эндотелиотропное действие, что представляется крайне важным с точки зрения предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений [23]. Применение веществ, повышающих секрецию инкретинов, которая при сахарном диабете снижена, и не влияющих на течение их естественного метаболизма, может оказывать несколько эффектов, обусловленных физиологическим действием не только самих гормонов, но и их активных метаболитов. Патентный поиск и анализ научной литературы подтвердили целесообразность и перспективность разработки веществ, стимулирующих секрецию инкретинов. В качестве мишени воздействия были выбраны GPR119, агонисты которых разрабатываются некоторыми фармацевтическими компаниями в качестве противодиабетических лекарственных средств [24].

Опираясь на фундаментальные научные данные, исследователи сформулировали гипотезу, установили мишень (GPR119) и механизм воздействия на нее (синтетические агонисты), отобрали методы определения взаимодействия

с рецептором (клеточная линия со стабильно экспрессированным рецептором), параметров первичной (гипогликемическое и гипофагическое действие, стимуляция секреции ГПП-1) и вторичной (эндотелио- и церебропротективное действие) фармакодинамики, фармакокинетики и токсикологии (клеточная токсичность, общетоксическое действие). Также были подобраны материалы и методы исследований, их дизайн. В результате применения программ моделирования и прогнозирования свойств химических веществ, а также анализа библиотек биологически активных молекул через отобранную систему высокопроизводительного скрининга было пропущено 1,5 млн малых органических молекул, после чего отобрали две серии. Дальнейший анализ этих серий показал невозможность их эффективной модификации, что потребовало повторного обращения к анализу химических библиотек и разработки новой серии веществ и программы высокопроизводительного скрининга, по итогам реализации которой была выбрана серия, молекулы которой пригодны для конструктивной химической модификации с целью оптимизации фармакологических и фармацевтических качеств [17]. После оптимизации серии молекул было определено лидирующее вещество, для которого разработана технология получения стандартизированного продукта, что сопровождалось оформлением соответствующих нормативно-технических документов. Для опытных образцов установлено наличие фармакологических эффектов и некоторых параметров лекарственной безопасности, а также проведена повторная оценка надежности избранной концепции. После определения приблизительной терапевтической дозы и экспозиции было организовано мелкосерийное производство опытных образцов, произведенных в соответствии со стандартами GMP организацией, имеющей соответствующие контрольно-разрешительные документы. Произведенные образцы лекарственного препарата в дальнейшем будут исследовать в соответствии с требованиями GLP в аккредитованных организациях, при положительных результатах будет оформлено и подано в регулирующий орган регистрационное досье. В настоящий момент завершаются доклинические исследования разработанного лекарственного препарата, спонсором клинических исследований является один из крупнейших национальных венчурных фондов.

Благодаря реализации федеральной целевой программы «Фарма–2020», направленной на повышение независимости России в области лекарственного обеспечения от импорта, успешно налажено производство дженериков. Немаловажное достижение программы — рост инвестиций отечественных фармацевтических компаний в НИОКР, а не только в область расширения дистрибуции. Разработка оригинальных лекарственных препаратов является драйвером роста многих сфер экономики страны, таких как химическое и технологическое производство, биотехнология, цифровые технологии, образование, здравоохранение. При должном уровне финансирования у отечественных ученых есть огромный нереализованный потенциал в области исследования, разработки и выведения на рынок оригинальных лекарственных средств. Как обозначено в федеральной целевой программе «Фарма–2030», одной из основных ее целей является внедрение на российский фармацевтический рынок отечественных оригинальных препаратов. Одна из основных целей программы — снижение зависимости от импорта и повышение конкурентоспособности отечественных лекарственных средств на мировом и российском фармацевтическом рынке.

За последние десятилетия фармацевтическая отрасль столкнулась с серьезными трудностями: ожидаемая стоимость разработки нового препарата достигла 1–2 млрд долл. США, средний срок разработки составляет 15–20 лет, доля соединений, в итоге получающих одобрение, не превышает 5% [25]. Учитывая эту статистику, многие фармацевтические компании сокращают расходы на инновационные исследования (R&D), фокусируясь на менее рискованных и затратных проектах, таких как воспроизводство дженериков. С другой стороны, многочисленные академические научные центры заняты фундаментальными и прикладными биомедицинскими исследованиями, особенно в области выявления новых мишеней и ранних этапов разработки лекарственных средств. При этом, как правило, они не обладают достаточными финансовыми ресурсами и компетенциями для продвижения новых молекул из лабораторий в клинику. Многие из академических центров имеют узкие специализации в областях тонкого органического синтеза, медицинской химии, разработки методов анализа, скрининга и фармакологии *in vitro*. Сотрудничество между ними не имеет системного характера, очевиден недостаток взаимной осведомленности, что ограничивает потенциальные результаты работы рамками временных грантовых и инициативных проектов, как правило, с привлечением одной-двух организаций-соисполнителей. Таким образом, ключевой целью создания консорциума выступает построение сети сотрудничества для содействия обмену опытом, ресурсами, компетенциями и технологическими ноу-хау, а также формирования взаимовыгодных партнерских отношений между академическими центрами и фармацевтической промышленностью.

Следуя фармакологическим подходам, фармакологи ВолгГМУ в лабораториях Научного центра инно-

вационных лекарственных средств (НЦИЛС) успешно разрабатывают лекарственные средства для лечения социально значимых заболеваний, одним из которых является первый в своем классе агонист GPR119. В ВолгГМУ создана школа фундаментальной и клинической фармакологии, достижения которой известны далеко за пределами Российской Федерации. Руководители фармакологической школы были инициаторами и организаторами проведения I Всероссийского съезда фармакологов в Волгограде (1995), представляли российскую медицинскую науку на 25 международных симпозиумах и конгрессах, читая лекции в университетах Италии, Франции, США, Великобритании. Под их руководством ученые ВолгГМУ выполнили 9 государственных контрактов, свыше 20 государственных заданий и 100 контрактных НИР. Сформированные научные школы и коллективы позволили ВолгГМУ занять и прочно удерживать лидирующие позиции среди лучших медицинских вузов страны. НЦИЛС ВолгГМУ аккумулирует опыт и достижения Волгоградской школы фармакологии, что отразилось разработкой нескольких лекарственных препаратов, примером одного из которых выступает дипиарон. Богатая история, идеальная репутация и положительный опыт разработки оригинальных лекарственных препаратов позволяют считать выбранную стратегию основной взаимодействия науки, государства и бизнеса успешной.

Заключение

В современных условиях разработка оригинального лекарственного средства возможна только при консолидации трех сил — академической науки, материальных ресурсов бизнеса и политики государства. На базе крупнейших медицинских и фармацевтических вузов страны были организованы современные научно-исследовательские центры, которые в соответствии с логистикой разработки лекарственных средств должны стать точкой кластеризации/объединения государственного задания, бизнес-платформой и площадкой для реализации передовых научных проектов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.И. Петров — разработка концепции и редактирование финальной версии рукописи; И.Н. Тюренков — редактирование финальной версии рукописи; Д.В. Куркин — сбор и анализ литературных данных, написание черновика рукописи, оформление графического материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В.И. Фармакологистика — новая парадигма в клинической фармакологии // *Вестник волгоградского государственного медицинского университета*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 3–6. [Petrov V.I. Pharmacologistics — a new paradigm in clinical pharmacology. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta* = *Journal of VolgSMU*. 2022;19(2):3–6. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6>
2. Воронов А.В., Воронов В.И. Формирование понятия, миссии, целей, задач, функций, интегральной логики: принципов и методов международной фармацевтической

- логистики // *Современные проблемы науки и образования*. — 2014. — № 6. — С. 1792. [Voronov AV, Voronov VI. Formation of the concept, mission, goals, objectives, functions, integral logic: principles and methods of international pharmaceutical logistics. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2014;(6):1792. (In Russ.)]
3. Gupta H, Kumar S, Roy SK, et al. Patent protection strategies. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2(1):2–7. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0975-7406.62694>
 4. Deore AB, Dhurane JR, Wagh HV, et al. The stages of drug discovery and development process. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2019;7(6):62–67. doi: <http://dx.doi.org/10.22270/ajprd.v7i6.616>
 5. Енгальчева Г.Н., Субаев Р.Д., Горячев Д.В., и др. Экспертная оценка доклинических исследований первичной и вторичной фармакодинамики лекарственных средств // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. — 2018. — Т. 8. — № 3. — С. 138–144. [Engalychva GN, Subaev RD, Gorachev DV, et al. Expert evaluation of preclinical studies of primary and secondary pharmacodynamics of medicines. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):138–144. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-138-144>
 6. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., и др. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2017. — Т. 62. — № 1. — С. 52–59. [Don ES, Tarasov AV, Epshtein OI, et al. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(1):52–59. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>
 7. Конради А.О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2022. — Т. 2. — № 3. — С. 6–16. [Konradi AO. Biomarkers, types and role in personalized medicine. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(3):6–16. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-3-6-16>
 8. Лазебник Л.Б., Гусейн-Заде М.Г., Ефремов Л.И. Выбор «суррогатных» и «конечных точек» в оценке эффективности медицинских вмешательств // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2011. — № 8. — С. 73–79. [Lazebnik LB, Gusein-Zade MG, Efremov LI. Selection of "surrogate" and "endpoints" evaluation of the efficacy of medical interventions. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2011;(8):73–79. (In Russ.)]
 9. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med*. 2012;31(25):2973–2984. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.5403>
 10. Macarron R, Banks MN, Bojanic D, et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(3):188–195. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3368>
 11. Entzeroth M, Flotow H, Condron P. Overview of high-throughput screening. *Curr Protoc Pharmacol*. 2009;9:9.4. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/0471141755.ph0904s44>
 12. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, et al. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1239–1249. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
 13. Wagner J, Dahlem AM, Hudson LD, et al. A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(2):150. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.217>
 14. Белоусов Д.Ю. Пострегистрационные клинические исследования // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 1. — С. 20–23. [Belousov DYU. Post-authorization clinical trials. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(1):20–23. (In Russ.)]
 15. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — № 1. — С. 34–41. [Belousov DYU, Cheberda AE. Pharmacoepidemiological studies: methodology and regulation. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(1):34–41. (In Russ.)]
 16. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Каперко Д.А., и др. Постмаркетинговые исследования безопасности лекарственных средств: анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 130–137. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Kaperko DA, et al. Post-marketing drug safety research: analysis of recommendations of foreign regulators. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(3):130–137. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-130-137>
 17. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. Chemistry and hypoglycemic activity of GPR119 agonist ZB-16. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:543. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00543>
 18. Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В., и др. Психоневрологические нарушения у животных с ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета и их коррекция новым агонистом GPR119 и его комбинациями с метформинном и цитиколином // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2019. — Т. 63. — № 3. — С. 96–104. [Bakulin DA, Kurkin DV, Volotova EV et al. Neurological disorders in animals with cerebral ischemia and diabetes mellitus and their correction by a new agonist GPR119 and its combinations with metformin and citicoline. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 2019;63(3):96–104. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.25557/0031-2991.2019.03.96-104>
 19. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., и др. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — № 1. — С. 16–23. [Vlasov TD, Simanenkova AV, Dora SV, et al. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):16–23. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.14341/dm7192>
 20. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(Suppl 3):5–29. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14496>
 21. Pelle MC, Provenzano M, Zaffina I, et al. Role of a dual glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)/glucagon-like peptide-1 receptor agonist (twincetin) in glycemic control: from pathophysiology to treatment. *Life (Basel)*. 2021;12(1):29. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/life12010029>
 22. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes — state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

23. Lehrke M, Marx N. Cardiovascular effects of incretin-based therapies. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(3):382–391. doi: <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2011.8.382>
24. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., и др. Агонисты GPR119 рецепторов: характеристика, физиологическая роль и перспективы использования в терапии сахарного диабета 2 и метаболического синдрома // *Успехи физиологических наук.* — 2015. — Т. 46. — № 4. — С. 28–37. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, et al. GPR119 receptor agonists: characteristics, physiological role, prospects of use in the treatment of diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2015;46(4):28–37. (In Russ.)]
25. Berdigiyliev N, Aljofan M. An overview of drug discovery and development. *Future Med Chem.* 2020;12(10):939–947. doi: <http://dx.doi.org/10.4155/fmc-2019-0307>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Куркин Денис Владимирович, д.фарм.н., доцент [*Denis V. Kurkin*, PhD in Pharmacy, Assistant Professor]; адрес: 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1 [address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia]; e-mail: strannik986@mail.ru, SPIN-код: 8771-1461, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>

Петров Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Petrov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: clinpharmvolg21@gmail.com, SPIN-код: 2224-5311, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Тюренков Иван Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Ivan N. Tyurenkov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: fibfuv@mail.ru, SPIN-код: 6195-6378, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>