

## ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

*Е.В. Шляхто*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Шляхто Евгений Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 702–37–00. E-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru (Шляхто Евгений Владимирович).

### **Резюме**

Трансляционная медицина — новое научное направление, призванное сократить и, в идеале, ликвидировать существующий разрыв между научными изобретениями и повседневной медицинской практикой. В обзоре рассматривается история становления концепции трансляционных исследований в медицине, а также обобщается имеющийся опыт проведения трансляционных медицинских разработок в США и Европе. Описаны основные фазы и модели трансляционного процесса, трансляционные барьеры и пути их преодоления. Отдельное внимание уделено оценке трансляционного потенциала новых технологий, которая является залогом их эффективного внедрения в практику. Решение проблемы переноса достижений фундаментальной науки в клинику требует комплексного подхода, который должен базироваться на трех основополагающих принципах: высоком качестве проводимых научных исследований, безупречном менеджменте трансляционных проектов и налаживании продуктивного диалога между представителями различных профессиональных сообществ.

**Ключевые слова:** трансляционная медицина, трансляционные исследования, трансляционные барьеры, доклинические исследования, разработка лекарственных препаратов, лечебные и диагностические технологии, биомедицинские инновации.

## TRANSLATIONAL RESEARCH AS A MODEL OF PROGRESS IN CURRENT MEDICAL SCIENCE

*E. V. Shlyakhto*

*Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia  
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Federal Almazov Medical Research Centre, Akkuratova str., 2, Saint-Petersburg, Russia, 194341. E-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru (Eugene V. Shlyakhto — MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of Federal Almazov Medical Research Centre; Head of the Department of Internal Medicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg).

## Abstract

Translational medicine is a new concept which aims reduction of the distance between basic science discoveries and routine medical practice. This review focuses on the history of the concept of translational research in medicine and summarizes the current state of translational biomedical studies in USA and Europe. In addition, the phases and models of translational process are described, as well as the major translational barriers. Special attention is paid to the estimation of translation potential of new technologies which guarantees the success of translation. The problem of improved translation of new knowledge to clinical realm requires complex approach, including three basic principles: highest possible quality of research, perfect management of translational projects, and setting up an efficient dialogue between the representatives of different professional teams.

**Key words:** translational medicine, translational research, translational barriers, preclinical studies, drug development, therapeutic and diagnostic techniques, biomedical innovation.

*Статья поступила в редакцию 10.01.14, принята к печати 20.01.14.*

## Истоки формирования концепции трансляционной медицины

Прогресс медицинских технологий, включающих современные методы диагностики и лечения распространенных заболеваний, неразрывно связан с достижениями фундаментальных наук биомедицинского профиля, а также смежных наук — химии, физики, прикладной математики. В начале XXI века медицинская общественность во всем мире пришла к выводу о том, что, несмотря на значительные успехи теоретических биомедицинских дисциплин, степень внедрения имеющихся разработок в практическое здравоохранение остается крайне низкой. Огромные ресурсы, вложенные в фундаментальные исследования, и связанные с этим крупные достижения в понимании механизмов развития заболеваний, теме не менее не привели к пропорциональному приросту числа новых методов лечения, диагностических систем и превентивных программ.

На сегодняшний день известно, что только один из 20 препаратов для лечения злокачественных новообразований, которые были допущены до клинических исследований, получает разрешение на применение в клинике. 70 % препаратов этой группы сходят с дистанции на II фазе клинических исследований, 59 % — на III фазе и еще 30 % — на стадии регистрации [1]. Важнейшими причинами прекращения испытаний являются недостаточная терапевтическая эффективность (30 %) и токсичность (30 %). В одном из заслуживающих доверия исследований было показано, что в течение последних 20 лет менее 25 % перспективных открытий в биомедицинской сфере завершаются публикацией результатов рандомизированного клинического исследования; при этом менее 10 % из них находят применение в рутинной клинической практике [2]. Стоимость вывода нового лекарственного препарата на рынок в настоящее время составляет от 0,8 до 1,7 млн. долларов США и занимает 8–10 лет [3].

С целью повышения эффективности внедрения инновационных разработок в практическую медицину на рубеже веков появилось новое научное направление, призванное сократить и, в идеале, ликвидировать существующий разрыв между научными изобретениями и повседневной медицинской практикой. Это направление получило название трансляционной медицины.

## История концепции трансляционной медицины

Термин «трансляционные медицинские исследования», использующийся в современной литературе наряду с такими синонимами, как «трансляционная медицинская наука» и просто «трансляционные исследования», официально появился в разделе медицинских терминов Национальной медицинской библиотеки (США) в 2009 году. В 2005 году экс-директор Национальных институтов здоровья США Э. Зерхуни анонсировал дорожную карту, в которой основной задачей трансляционных исследований в медицине было обозначено эффективное превращение результатов фундаментальных исследований в клинические технологии или новые лекарственные препараты [4, 5]. Стимулом к проведению трансляционных исследований, как правило, является клинически значимая проблема (рис. 1). Ее нерешенность стимулирует проведение фундаментальных медицинских исследований, направленных на идентификацию мишеней для диагностики и/или терапии заболевания. Зачастую биомедицинские исследования приводят к разработке нового лекарственного препарата или технологии, которые проходят первичную апробацию в клинических условиях. После оценки результатов внедрения нового метода лечения трансляционный цикл замыкается, поскольку происходит совершенствование разработанного подхода с использованием методов фундаментальной медицины. Задолго до того, как

Рисунок 1. Структура трансляционного цикла



идея трансляционных исследований была впервые предложена D.W. Choi в 1992 г. как стандарт профилактики и контроля онкологических заболеваний [6], в 1968 году в редакционной колонке журнала *New England Journal of Medicine* была обоснована модель «от эксперимента к постели больного» [7]. Хотя термин «трансляционные медицинские исследования» появился в периодической медицинской литературе еще в 1996 г., в конце 90-х годов было очень мало ссылок на это словосочетание, причем практически все они касались исследований злокачественных опухолей. Хотя в литературе можно встретить множество попыток дать определение понятия «трансляционная медицина» [8], следует признать, что общепринятое определение данного термина до сих пор отсутствует.

В целях популяризации концепции трансляционной медицины и ее более широкого обсуждения во всем мире проводятся многочисленные крупные международные симпозиумы и конференции. В то же время, многие научные журналы создали специальные выпуски или рубрики, посвященные вопросам трансляционной медицины. В 2009 г. были основаны два новых журнала — «Американский журнал трансляционных исследований» и «Научные трансляционные медицинские исследования». В сотрудничестве с журналами «Трансляционные исследования», «Журнал трансляционных медицинских исследований» и «Клиническая и трансляционная наука», два вышеупомянутых журнала организовали информационный сетевой узел, посвященный трансляционным исследованиям в медицине. Кроме того, журнал «Научные трансляционные медицинские исследования», созданный под эгидой журнала *Science* в 2009 г., учредил награду «За выдающиеся достижения в трансляционных исследованиях» и

награду «От постели больного к фундаментальным исследованиям». Целью присуждения этих наград является поощрение и признание растущего сообщества ученых, участвующих в проведении трансляционных исследований [9].

#### Организационные принципы трансляционных исследований в медицине

В 2006 г. Национальные институты здоровья (США) учредили Премию в области клинических и трансляционных исследований, призванную поддержать усилия исследователей, направленные на ускорение внедрения открытий и, следовательно, повышение эффективности и безопасности трансляционных исследований [10]. В 2010–2011 гг. фонд премии составлял более 350 млн. долларов США ежегодно, причем за счет средств фонда осуществлялось финансирование 55 исследовательских центров. В 2006 г. трансляционные исследования попали в центр внимания Европейской комиссии по исследованиям в области здоровья, после чего в Великобритании были открыты несколько Центров трансляционных исследований [11]. После 2006 г. многие страны и регионы поддержали инициативу создания Центров трансляционной медицины. В частности, в Китае за этот период было создано более 50 трансляционных медицинских центров. В одном из последних объявлений для соискателей премии в области клинических и трансляционных исследований, Национальный институт здоровья предложил следующее определение трансляционной медицины — «трансляционные исследования включают две области трансляции, первая из которых состоит в доведении результатов открытий, сделанных в лабораториях и доклинических исследованиях, до стадии клинических исследований

и исследований на человеке; вторая область трансляции связана с исследованиями, направленными на повышение эффективности внедрения передовых технологий в широкую медицинскую практику» [8]. В соответствии с этим определением, трансляционные исследования представляют собой часть однонаправленного континуума, в котором результаты исследований движутся от лабораторного стола экспериментатора к постели пациента и обществу в целом.

Миссия трансляционных центров состоит в том, чтобы «... катализировать разработку инновационных методов и технологий, которые будут способствовать развитию, тестированию и внедрению диагностических систем и лекарственных средств для диагностики/лечения широкого спектра заболеваний человека». Основные программы, которые выполняются в мире, включают создание молекулярных библиотек и обеспечения доступа к ним; разработку новых методов терапии редких заболеваний; грантовую программу в области внедрения новых лекарственных препаратов; грантовую программу в области разработки и совершенствования норм и правил.

### Модели и фазы трансляционного процесса

Одна из наиболее простых моделей трансляционного процесса была предложена Sung и соавт. (2003) [12]. Данная модель состоит из двух фаз и трансляционных барьеров (рис. 2). Первая фаза трансляционных исследований (Т1) связана с трансфером знаний из биомедицинской лаборатории в клинику до момента первого применения новой разработки у людей. Вторая фаза (Т2) состоит в переносе данных клинических исследований в повседневную практику посредством составления алгоритмов ведения больных и их распространения. Авторы также описали ряд трансляционных

«блоков» или барьеров, начиная от отсутствия мотивации у сторон и заканчивая отсутствием финансирования. Несколько позднее Westfall et al. (2007) [13] усовершенствовал данную схему и выделил третью фазу — Т3 (рис. 3). Третья фаза исследований включает внедренческие исследования, например, клинические исследования 3 и 4 фазы, наблюдательные исследования и проведение исследования опросов по принципу обратной связи. Данная модель имеет несколько характерных особенностей: 1) фазы Т2 и Т3 носят обратимый характер, причем переход от одной фазы к другой может быть разнонаправленным (другими словами, практика влияет на исследования и наоборот), 2) конечной оценочной точкой в данном исследовании является рутинная клиническая практика, но не снижение заболеваемости, как в большинстве других схем, 3) важный акцент делается на понятии «внедренческих исследований», которые должны войти в повседневный лексикон каждого врача.

### Трансляционные барьеры и трансляционные команды

Анализ сложившейся ситуации в общемировом масштабе показывает, что в основе проблемы лежит наличие так называемых трансляционных барьеров, которые включают:

- недостаточность контактов между учеными и врачами-клиницистами,
- проблематичность экстраполяции данных, полученных на животных, на клиническую ситуацию,
- ошибочный дизайн клинических исследований новых лекарственных препаратов,
- малые объемы финансирования для продвижения инновационных продуктов и организации их производства,
- инертность мышления специалистов практического здравоохранения,

Рисунок 2. Двухфазная модель трансляционных исследований (по Trochim и соавт., 2011)

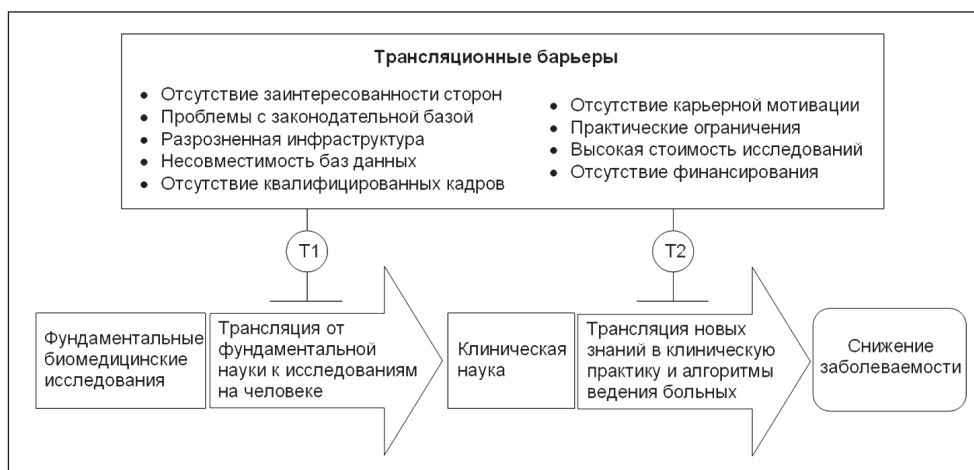


Рисунок 3. Трехфазная модель трансляционных исследований (по Westfall и соавт., 2007)



• нежелание инвесторов вкладывать средства в проекты с длительным сроком возврата инвестиций.

Одним из вариантов преодоления трансляционных барьеров является создание междисциплинарных трансляционных команд (translational teams), включающих следующих специалистов:

- исследователей (научных сотрудников) — авторов разработки,
- клиницистов, имеющих опыт проведения клинических исследований,
- специалистов по биомедицинской информатике и статистике,
- менеджеров проекта и экономистов,
- представителей фармацевтической и медицинской промышленности — технологов, инженеров.

### Неэффективность диалога

Неэффективная коммуникация между научными сотрудниками и практикующими врачами является одним из важнейших трансляционных барьеров [14]. Научные сотрудники, занимающиеся частной проблемой, зачастую не могут убедительно представить свои данные и их привлекательность для врачебного сообщества. С другой стороны, врачи-практики нередко насмешливо относятся к результатам фундаментальных исследований, воспринимая их как нечто любопытное, но бесконечно далекое от реальной жизни отделения или операционной. Диалог также страдает из-за того, что каждая из сторон не совсем четко представляет себе задачи и потребности другой стороны. В недавнем прошлом, исследователи жаловались на то, что даже в случае использования их результатов в клинике клиници-

сты поступают с ними неправильно, отбрасывая наиболее важную составляющую открытия или изобретения. Клиницисты же, напротив, поднимают вопрос о том, что результаты исследований, даже если они и имеют практическое значение, находятся на такой стадии, когда они не могут быть напрямую внедрены в практику.

### Роль образования в формировании трансляционных барьеров

Еще в 60-х годах представители фундаментальной науки и практикующие врачи работали в тесном взаимодействии. Начиная с 70-х годов, возможно, вследствие огромного прогресса молекулярной и клеточной биологии, между этими двумя сферами возникла трещина. Львиная доля рутинной лабораторной работы в фундаментальных исследованиях в последнее время выполняется аспирантами с биологическим и химическим образованием, тогда как доля врачей-исследователей прогрессивно уменьшается.

Значительная загруженность врача-специалиста рутинной лечебной и диагностической работой не предрасполагает к проведению фундаментальных исследований. Между тем, именно врач-исследователь является ключевой фигурой для обеспечения трансляционных исследований. Научные сотрудники с биологическим образованием, как правило, имеют хорошую подготовку в области теоретических и методических аспектов работы, но недостаточно хорошо представляют себе конечное назначение полученных результатов и их значимость для клинической практики. Эти моменты предопределяют необходимость возрождения

специальности врача-исследователя для участия в трансляционных проектах. Участие врачей в научной работе должно подкрепляться соответствующими поощрительными выплатами, налоговыми льготами и карьерными предпочтениями.

### Оценка времени, необходимого для трансляции

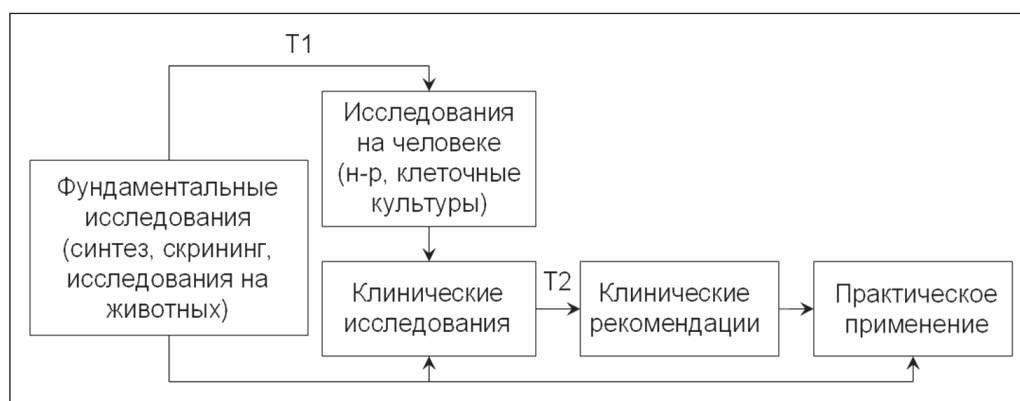
В работе Morris и соавт. (2011) [15] проводилось обоснование общей модели трансляционных исследований в медицине, а также на основе анализа 23 опубликованных исследований вычислялся средний интервал времени, необходимого для внедрения новой технологии/препарата в практику. Предложенная концепция представлена на рис. 4. Авторы выделяют два типа трансляционных исследований: 1) превращение результатов фундаментальных исследований в потенциально применимый в клинике продукт, который подлежит тестированию на людях; 2) внедрение перспективных вмешательств, находящихся на разных стадиях клинического тестирования, в повседневную практику. Каждая из фаз трансляционных исследований сопровождается определенными действиями, способствующими замедлению конечного результата. Так, например, задержки на пути трансляции могут включать потери времени на этапах получения грантов, заключений этического комитета, публикации результатов, патентования, проведения клинических исследований I–III фаз, регистрации лекарственных препаратов, постмаркетинговых исследований, подготовки клинических рекомендаций и пр. Затраты времени на этих этапах состоят из продуктивных затрат, объективно связанных с работой над тем или иным документом, и непродуктивных затрат, связанных с промедлением при рассмотрении документов. Объективная оценка затрат времени на трансляцию затруднена, поскольку разные авторы используют различные точки начала и завершения процесса, а также различные подходы. Так, например, в каче-

стве реперных точек трансляционного процесса использовались следующие сочетания: «заключение этического комитета-публикация» [16], «публикация — клинические рекомендации» [17], «химический синтез — одобрение FDA» [18] «регистрация клинического исследования — публикация» [19]. В связи с этим, величина суммарного времени трансляции колебалась в значительных пределах, причем в некоторых случаях продолжительность интервала от публикации результатов до выхода клинических рекомендаций [17] превышала таковую от разработки препарата до коммерциализации [20]. Тем не менее, усредненное значение времени на трансляцию, согласно нескольким независимым оценкам [17, 20, 21], в настоящее время составляет 17 лет. В работе Trochim et al. (2011) предложена более детальная разбивка трансляционного процесса на фазы, разграниченные различными операционными маркерами [22]. Такая детальная маркировка процесса трансляции позволяет идентифицировать критические участки, которые могут быть сокращены без повышения риска для пациентов.

### Моделирование на животных как трансляционный барьер

Эффективная трансляция научных результатов в клиническую практику требует наличия адекватных экспериментальных моделей заболеваний человека с использованием лабораторных животных. Хотя широкое использование трансгенных и нокаутных грызунов привело к значительному прогрессу в понимании роли отдельных генов в этиологии и патогенезе многих заболеваний, используемые сегодня биологические модели достаточно далеки от идеала. Идеальной экспериментальной модели заболевания человека должны быть присущи следующие характеристики: 1) близость патогенеза заболевания к клинической ситуации, 2) сходство фенотипических и гистологических характеристик заболевания у животного и человека, 3) одинаковые

Рисунок 4. Модель трансляционных исследований, использованная для подсчета времени, уходящего на трансляцию (по Morris и соавт., 2011)



биомаркеры заболевания в клинике и в эксперименте, 4) возможность предсказания токсичности, 5) одинаковый ответ на уже известные терапевтические подходы в эксперименте и в клинике [23]. Особенно большое значение имеет использование корректных экспериментальных моделей для оценки потенциальных токсических эффектов новых препаратов при их тестировании на доклиническом этапе. К сожалению, в некоторых случаях побочные или даже токсические эффекты фармацевтических субстанций могут не проявляться на этапе доклинических исследований, но становятся очевидны при проведении поздних фаз клинических испытаний [24]. Таким образом, использование адекватных экспериментальных моделей становится одним из ключевых факторов, определяющих успешность внедрения в клиническую практику новых технологий и лекарственных препаратов.

### **Стандартизация доклинических исследований**

Еще одним моментом, связанным с экстраполяцией результатов фундаментальных исследований на животных на клиническую практику, является сама организация неклинических исследований. Если клинические исследования уже давно проводятся в соответствии с принципами доказательной медицины, экспериментальные работы требуют дополнительной унификации и стандартизации. В различных областях медицинских исследований отмечается значительный диссонанс между результатами использования одних и тех же вмешательств в эксперименте и в клинике, причем результаты экспериментальных исследований, как правило, гораздо более оптимистичны. Ярким примером необходимости дополнительной стандартизации доклинических исследований является ситуация, сложившаяся при внедрении в клинику кардио- и нейропротективных вмешательств, включая фармакологические пути цитопротекции.

Несмотря на то, что в экспериментальных исследованиях была показана кардиопротективная эффективность сотен различных препаратов, практически ни один из них к настоящему времени не получил широкого распространения в клинической практике [25, 26]. Причины этого явления в последние годы подверглись тщательному анализу [27–29]. Ниже рассмотрены некоторые из факторов, препятствующих успешному внедрению методов кардиопротекции в клиническую кардиологию. В некоторых случаях лекарственные препараты с потенциальной кардиопротективной эффективностью становятся объектом клинических исследований еще до получения убедительных данных об их защитном действии в эксперимен-

те. Большое значение имеет правильный выбор оценочных критериев защиты миокарда в эксперименте. Степень ограничения размера инфаркта под действием многих лекарственных препаратов в экспериментальных исследованиях была достаточно небольшой. Именно это отчасти привело к неудачным клиническим исследованиям их эффективности. Кроме того, нередко даже на этапе доклинического тестирования разными авторами были получены противоречивые данные относительно наличия и степени ограничения размера инфаркта под действием того или иного препарата. Единственным решением данной проблемы является тщательная проверка наличия инфаркт-лимитирующего действия нового препарата или вмешательства в эксперименте с применением принципов доказательной медицины. Очевидно, что экспериментальные исследования кардиопротективных препаратов должны быть организованы точно так же, как и многоцентровые клинические исследования с рандомизацией животных и ослеплением исследователей. Только в этом случае возможно получение объективных данных, на основе которых может быть вынесен вердикт о целесообразности клинических исследований препарата. Некоторые шаги в этом направлении уже предпринимаются в настоящее время. В частности, создан консорциум из организаций Национальных институтов здоровья (США), который призван осуществлять слепые рандомизированные исследования всех перспективных кардиопротективных препаратов на мышах, кроликах и свиньях, причем эксперименты на каждом из перечисленных видов животных должны проводиться как минимум в 2 учреждениях [30]. Для последующих клинических исследований будут рекомендованы только прошедшие подобную экспертизу препараты.

Наглядным примером важности получения непротиворечивых данных доклинических тестов перед началом выполнения клинических исследований является история изучения кардиопротективных эффектов аденозина при его введении в периоде реперфузии. В ряде экспериментальных исследований на собаках, выполненных в одной и той же лаборатории, внутривенное и интракоронарное введение аденозина в фазу реперфузии сопровождалось уменьшением размера инфаркта [31–33]. Однако, при использовании точно такого же протокола исследования и модели, Vander Heide и Reimer (1996) не получили данных об уменьшении размера инфаркта под действием аденозина [34]. Другие авторы также не обнаружили протективного эффекта аденозина при его введении в период реперфузии [35, 36]. Эти очевидные даже на первый

взгляд противоречия были проигнорированы при планировании двух крупных клинических исследований — AMISTAD I и AMISTAD II. В исследовании AMISTAD I введение аденозина в дополнение к тромболитису у пациентов с инфарктом миокарда в целом не сопровождалось значимым кардиопротективным эффектом, но ретроспективный анализ показал, что ограничение размера инфаркта имело место у пациентов с большим инфарктом передней стенки левого желудочка [37]. В исследование AMISTAD II были включены только пациенты с инфарктом передней стенки левого желудочка, у которых введение аденозина в высокой дозе сопровождалось уменьшением размера инфаркта [38]. В то же время, клинические исходы были одинаковыми в группе, получавшей аденозин, и в группе плацебо. Таким образом, даже после выполнения клинических исследований вопрос о возможности ограничения размера инфаркта с помощью внутривенной инфузии аденозина, не говоря уже о степени защитного эффекта и его механизмах, остается не до конца ясным. Между тем, четкие ответы на эти вопросы следовало получить еще на этапе доклинических исследований.

Несмотря на сохраняющиеся перспективы проведения клинических исследований кардиопротекторов с положительным результатом, Cohen и Downey (2011) предполагают, что фармацевтические компании не окажут спонсорской поддержки для организации этих исследований [29]. Причины состоят в том, что, во-первых, данная область была скомпрометирована большим количеством клинических исследований с отрицательным результатом и, во-вторых, кардиопротекторы при условии их применения совместно с ревазуляризацией миокарда относятся к «препаратам одной дозы», что ограничивает их рынок сбыта и перспективы продаж.

Достоверный эффект от применения фармакологических кардиопротекторов может быть получен только у пациентов с достаточно значительным объемом ишемизированного миокарда. Miura и Miki (2008) предположили, что добавление кардиопротекторов в схему лечения у пациентов с ревазуляризацией ИМ может обеспечить значительное уменьшение размера инфаркта только у пациентов с объемом ишемии, составляющим более 20 % от массы ЛЖ [27]. Такой размер инфаркта наблюдается приблизительно у 25 % пациентов. Сравнительно скромные результаты по ограничению размера инфаркта, полученные с применением фармакологических методов защиты миокарда, могут объясняться тем, что в общей когорте пациентов около 75 % имели небольшой объем ишемии миокарда, составляющий менее 20 % от массы ЛЖ. У этих

пациентов вероятность дополнительного снижения размера инфаркта под действием кардиопротекторов маловероятна. Ограничение размера инфаркта под действием ингибитора митохондриальной поры циклоспорина было гораздо менее значимым у пациентов, имеющих малые объемы зоны риска [39]. В то же время, их включение в общий статистический анализ существенно ослабляло уровень значимости [29].

Еще одной причиной затруднений, возникающих при переносе полученных в лабораторных условиях данных в клиническую практику, является моделирование ишемии-реперфузии миокарда у животных в отсутствие сопутствующей патологии и фармакотерапии. Детальный анализ различных факторов, влияющих на исход экспериментальных и клинических исследований, посвященных кардиопротекции, был проведен в 2010 г. на специальной сессии Шестого международного симпозиума по кардиопротекции Института Хаттера и Рабочей группы клеточной биологии сердца Европейского кардиологического общества [40]. По итогам данного форума были изданы рекомендации по планированию и выполнению доклинических и клинических исследований в области кардиопротекции. Основные положения этих рекомендации представлены в табл. 1.

Сходная ситуация наблюдается и в сфере изучения нейропротективных воздействий, призванных обеспечить уменьшение выраженности необратимого повреждения головного мозга при ишемическом инсульте [41, 42]. Несмотря на большой объем проведенных экспериментальных исследований, на сегодняшний день не существует ни одного нейропротектора с доказанной в клинике эффективностью. Озабоченность данной проблемой привела к тому, что еще в 1999 году группой ведущих экспертов были разработаны рекомендации по проведению экспериментальных исследований новых субстанций с потенциальной нейропротективной активностью [43]. Данные рекомендации получили название STAIR I (от Stroke Therapy Academic Industry Roundtable). Первая группа рекомендаций содержала следующие основные положения:

1. Следует проводить оценку как гистологических, так и функциональных исходов (неврологический дефицит, нейрокогнитивные тесты).
2. Оценка исходов должна проводиться как в раннем (1–3 дня), так и в отдаленном периоде (7–30 дней) после моделирования ишемии головного мозга.
3. Моделирование ишемии должно сопровождаться физиологическим мониторингом с



периодической регистрацией таких параметров, как температура, артериальное давление,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH.

4. Проведение рандомизации и ослепление.

5. Сначала проводится исследование эффективности препаратов на грызунах, после чего рекомендуется исследование на приматах.

6. Протокол введения препаратов должен учитывать клинические особенности ведения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (введение после начала реперфузии) с построением кривых «эффект-доза».

7. Эффективность препарата должна быть продемонстрирована в двух и более лабораториях.

По прошествии 10 лет группа STAIR выпустила новую редакцию рекомендаций по доклиническому тестированию нейропротективных субстанций [44]. Наряду с вышеупомянутыми пунктами, рекомендации были дополнены новыми пунктами, в частности:

1. Анализ и исключение факторов, влияющих на принятие решений при рандомизации и оценке исходов.

Таблица 1

**ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ И КОНТРОЛИРОВАТЬ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ВЫПОЛНЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ КАРДИОПРОТЕКЦИИ (ПО D. HAUSENLOY И СОАВТ., 2010, С ДОПОЛНЕНИЯМИ)**

Фактор	Рекомендация по выбору оптимального варианта
<i>Эксперименты на животных in vivo</i>	
Вид животного	Модели на грызунах (мышь, крыса, кролик) служат для скрининга кардиопротективных вмешательств, для начала клинических исследований эффективность должна быть доказана хотя бы на одном виде крупных животных (собака, свинья, приматы)
Возраст	В экспериментах на мышах и крысах следует использовать животных в возрасте 21–24 мес.
Пол	Эффективность должна быть продемонстрирована на животных обоего пола
Сопутствующая патология	Следует использовать животных с сопутствующей патологией (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз)
Сопутствующая лекарственная терапия	Следует проводить исследования на фоне введения хотя бы одного из часто применяемых при ИБС лекарственных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, статины, ингибиторы АПФ)
Дозировка кардиопротективного препарата	Следует использовать дозировку, применение которой в клинических условиях предположительно не будет сопровождаться значимыми побочными эффектами
Продолжительность реперфузии	Время реперфузии должно быть достаточным для полного формирования необратимого реперфузионного повреждения, но при этом не захватывать начало процесса ремоделирования
<i>Исследования у пациентов с инфарктом миокарда и ЧКВ</i>	
Локализация инфаркта	Предпочтительно включать в исследование пациентов с окклюзией проксимального отдела левой передней нисходящей артерии
Кровоток по инфаркт-зависимой артерии до реваскуляризации	Кровоток по инфаркт-зависимой артерии по шкале TIMI должен составлять 0 или 1
Наличие коллатерального кровотока	Пациенты с выраженным коллатеральным кровотоком ( $\geq 1$ по шкале Rentrop) должны быть исключены из исследования
Продолжительность ангинозной боли	Время от начала симптомов до реваскуляризации не должно превышать 12 часов
Оценка зоны риска	Обязательная оценка размера зоны риска по данным вентрикулографии, МРТ или ОФЭКТ
Оценка эффективности кардиопротекции	Площадь под кривой сывороточной концентрации КФК-МВ и/или тропонина (72 ч); фракция изгнания ЛЖ; размер инфаркта по данным ПЭТ и МРТ
<i>Исследования у кардиохирургических пациентов с искусственным кровообращением</i>	
Характеристики пациента	Пациенты с гипертрофией ЛЖ, значительной дооперационной систолической дисфункцией ЛЖ с наложением 3 шунтов при АКШ

2. Обязательное использование критериев включения/исключения.

3. Проведение расчета объема выборки при данном уровне значимости статистических различий.

4. Декларирование конфликта интересов.

5. Дополнительные исследования эффективности нейропротекции на животных обоих полов, разного возраста и на фоне сопутствующих заболеваний.

6. Оценка лекарственного взаимодействия изучаемых нейропротективных субстанций с широко используемыми препаратами.

Примечательно, что только 5 из 550 исследований лекарственных препаратов и субстанций с доказанной в эксперименте нейропротективной активностью полностью соответствовали критериям STAIR [45]. Кроме того, отсутствуют доказательства того, что используемые в клинической практике нейропротективные препараты обладают более выраженным нейропротективным потенциалом в эксперименте, чем те, которые пока были протестированы только в экспериментальных исследованиях. Выраженность нейропротективного эффекта была выше в исследованиях, в которых не проводилась рандомизация и ослепление [46]. В экспериментальных исследованиях, посвященных нейропротекции, данные о методе рандомизации, ослеплении при оценке исходов и предварительном вычислении объема выборки присутствуют лишь в 36, 29 и 3 % опубликованных исследований. При этом не отмечается значимой корреляции между качеством проводимых научных исследований и импакт-фактором журнала, в котором опубликованы результаты.

### **Преодоление трансляционных барьеров: основные стратегии**

*Валидация терапевтических мишеней.* Учитывая, что медицинские базы данных в настоящее время переполнены недавно обнаруженными, но невалидированными терапевтическими мишенями, серьезную задачу представляет собой идентификация важнейших мишеней, вовлеченных в патогенез сразу нескольких заболеваний, либо, напротив, мишеней, участвующих в патогенезе редких болезней, воздействие на которые может приводить к кардинальному улучшению прогноза.

*Синтез кандидатных лекарственных соединений.* Синтез, выделение, модификация и охарактеризование лекарственных кандидатных молекул представляет собой основу разработки новых лекарств. На современном этапе отмечается расширение набора соединений, претендующих на роль перспективных фармацевтических субстанций, с

включением в данный список аптамеров, пептоидов, замкнутых пептидов, антагомиров и др. Также происходит бурное развитие методов скрининга кандидатных молекул и разработка методов направленной доставки лекарственных препаратов.

*Молекулярное моделирование.* Использование баз данных белков и пептидов дает возможность предсказывать наличие у них определенных функциональных свойств, в частности, агонизма или антагонизма к определенным типам рецепторов [47].

*Оценка токсичности в неклинических исследованиях.* Как уже упоминалось выше, традиционные методы оценки острой и особенно хронической токсичности в эксперименте на животных нередко дают ложноотрицательные результаты. Кроме того, в этом случае возникают трудности с экстраполяцией полученных данных на человека. В последнее время в данной области наметились совершенно новые возможности, включающие тестирование токсичности на 1) трехмерных тканеинженерных органоидах, выращенных *in vitro* из стволовых клеток конкретного человека и имитирующих такие органы, как сердце, почка, печень и 2) индуцированных плюрипотентных стволовых клетках [48].

*Идентификация биомаркеров.* Поиск новых биомаркеров, отражающих состояние компенсации или декомпенсации при некоторых заболеваниях, является одной из приоритетных задач трансляционных исследований. Высокочувствительные биомаркеры могут позволить проводить стратификацию групп пациентов, что даст возможность уменьшить объемы выборок в клинических исследованиях.

*Клинические исследования 0 фазы.* Данные исследования проводятся до начала 1 фазы на весьма ограниченном количестве здоровых индивидуумов (до 10), получающих минимальные дозы меченых препаратов с целью выявления их биораспределения и взаимодействия с мишенями методами молекулярной визуализации. Данный подход не подменяет классические клинические исследования 1 фазы с нарастанием дозы, но при этом позволяет изучить фармакокинетику и фармакодинамику препаратов в сочетании с экспериментальными подходами.

### **Оценка трансляционного потенциала/транслируемости новых разработок**

Формулировка концепции трансляционной медицины была в значительной степени обусловлена экономическими причинами, поскольку инвестированные в исследования финансовые ресурсы оказались использованы без достижения должного социального и экономического эффекта. Так, на-

пример, вложения в исследования и разработки в области лечения ишемического инсульта в течение последних двух десятилетий оцениваются в сумму около 1 млрд. долларов США [14]. Как уже указывалось выше, эти огромные инвестиции не привели к ожидаемому эффекту, поскольку не сопровождались появлением на рынке новых препаратов для лечения

инсульта за исключением нескольких тромболитиков. В связи с этим в настоящее время первостепенной задачей является прогнозирование вероятности возникновения значимого клинического эффекта от внедрения тех или иных новых методов лечения. Данное направление можно назвать оценкой трансляционного потенциала или транслируемости

Таблица 2

**РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ТРАНСЛИРУЕМОСТИ: СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ (ПО M. WENLING, 2011)**

	Торцетрапиб		Варениклин	
	Значение (0–5)	$\Sigma$ (значение $\times$ вес/100)	Значение (0–5)	$\Sigma$ (значение $\times$ вес/100)
<i>Доклинические данные</i>				
Эксперименты <i>in vitro</i>	5	0,1	5	0,1
Эксперименты <i>in vivo</i> (генетические модели)	5	0,15	5	0,15
Тестирование на моделях заболеваний	4	0,12	5	0,15
Разные виды животных	1	0,03	5	0,15
<i>Клинические данные</i>				
Генетика	1	0,05	1	0,05
Модельные соединения	0	0	5	0,65
Клинические исследования	2	0,26	4	0,52
<i>Биомаркеры эффективности безопасности</i>				
Классификация биомаркеров	2	0,48	5	1,2
Разработка новых биомаркеров	2	0,26	4	0,52
<i>Доказательство концепции и механизма действия</i>				
По биомаркерам	2	0,1	5	0,25
По суррогатным критериям/конечным точкам	2	0,16	4	0,32
<i>Персонализация терапии</i>				
Описание подтипов заболевания	3	0,09	1	0,03
Фармакогенетика	3	0,15	1	0,05
<b>СУММА</b>		<b>1,95</b>		<b>4,14</b>

Таблица 3

**СООТВЕТСТВИЕ ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА ТРАНСЛИРУЕМОСТИ РЕАЛЬНЫМ ПЕРСПЕКТИВАМ ВНЕДРЕНИЯ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ — ТОРЦЕТРАПИБА И ВАРЕНИКЛИНА**

Препарат	Торцетрапиб	Варениклин
Коэффициент «транслируемости»	1,95	4,14
Назначение	Лечение атеросклероза	Борьба с табакокурением
Механизм действия	Ингибирование белка — переносчика эфиров холестерина (cholesterol ester transfer protein, CETP) → повышение ЛПВП	Парциальный агонист никотиновых рецепторов → купирование абстинентного синдрома
Компания-разработчик	Pfizer	Pfizer
Результаты клинических исследований	Исследование ILLUSTRATE: повышение смертности у пациентов высокого риска	Показано преимущество (отказ от курения) по сравнению с плацебо и другими препаратами
Комментарии	Внедрение в клиническую практику маловероятно	Широко используется в Европе и США

новых разработок. В данном направлении уже проделана большая работа, завершившаяся созданием первых шкал для количественной, объективной оценки трансляционного потенциала некоторых лекарственных препаратов. Оценка коэффициента транслируемости позволяет определить, насколько велика вероятность успешного исхода наиболее затратной III фазы клинических исследований нового препарата до начала ее проведения.

В таблице 2 показан пример ретроспективного расчета коэффициента транслируемости для двух известных препаратов — торцетрапиба и варениклина [49]. К факторам, влияющим на процесс трансляции и оцениваемым вначале по пятибалльной системе, относятся результаты доклинического тестирования препаратов (на моделях *in vitro* и *in vivo*), клинические данные (результаты клинических исследований I/II фазы), наличие биомаркеров для слежения за эффективностью/безопасностью препаратов, а также возможность персонализированной терапии. Итоговый коэффициент рассчитывается путем сложения суммарных значений по каждому показателю с учетом относительного веса каждого из показателей. Пример расчета показывает, что коэффициент транслируемости для торцетрапиба составляет 1,95, а для варениклина — 4,14. Таблица 3 содержит более подробную информацию об этих препаратах, включая реальные данные об их клиническом применении. Торцетрапиб относится к группе антиатерогенных препаратов и ингибирует белок — переносчик эфиров холестерина (cholesterol ester transfer protein, CETP), что приводит к повышению уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности в экспериментальных исследованиях. В то же время, в исследовании ILLUSTRATE [50] было показано, что применение данного препарата ассоциировано с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и даже ускоренными темпами прогрессирования атеросклероза (по данным ультразвукового исследования толщины комплекса «интима-медия»). Следовательно, хотя торцетрапиб и повышает уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), но, по-видимому, при этом происходит нарушение качественного состава ЛПВП, в результате чего последние не оказывают ожидаемого атеропротективного, антитромботического и антиоксидантного действия. Напротив, варениклин, будучи парциальным агонистом никотиновых рецепторов, хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата для борьбы с никотиновой зависимостью, и в настоящее время широко применяется в Европе (Чампикс) и США (Чантис). Таким образом, несмотря на то, что коэффициент транслируемости

до настоящего времени не применялся в проспективном варианте, его ретроспективное применение показывает возможность его использования для предсказания эффективности проведения третьей фазы клинических исследований.

### Заключение

Проблема низкого коэффициента полезного действия при внедрении в клиническую практику инновационных лечебных и диагностических технологий может стать ключевым вызовом 21 века в медицинской науке. Экспертами проведен глубокий анализ причин возникновения трансляционных барьеров, увеличивающих затраты времени и финансовых средств на продвижение перспективных разработок из исследовательских лабораторий в повседневную клиническую практику. Для решения данной проблемы требуется комплексный подход, который должен базироваться на трех основополагающих принципах: высоком качестве проводимых научных исследований, безупречном менеджменте трансляционных проектов и налаживании продуктивного диалога между представителями различных профессиональных сообществ.

### Литература

1. DiMasi J.A., Grabowski H.G. Economics of new oncology drug development // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, № 2. — P. 209–216.
2. Contopoulos-Ioannidis D.G., Ntzani E., Ioannidis J.P. Translation of highly promising basic science research into clinical applications // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 114, № 6. — P. 477–484.
3. Kola I., Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2004. — Vol. 3, № 8. — P. 711–715.
4. Marincola F.M. Translational medicine: A two-way road // *J. Transl. Med.* — 2003. — Vol. 1, № 1. — P. 1.
5. Zerhouni E.A. Translational and clinical science-time for a new vision // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 15. — P. 1621–1623.
6. Choi D.W. Bench to bedside: the glutamate connection // *Science.* — 1992. — Vol. 258, № 5080. — P. 241–243.
7. Editor. Phagocytes and the «bench-bedside interface» // *N. Engl. J. Med.* — 1968. — Vol. 278. — P. 1014–1016.
8. Rubio D.M., Schoenbaum E.E., Lee L.S. et al. Defining translational research: Implications for training // *Academic Med.* — 2010. — Vol. 85. — P. 470–475.
9. Brander C., Ferrone S., Marincola F.M. Rewarding patient-directed research: Excellence in Translational Medicine Award // *J. Transl. Med.* — 2006. — Vol. 4. — P. 19.
10. Интернет-ресурс, URL: [http://www.gloucestershire.police.uk/counterterrorism/CTSAs\\_%20Advice/item3983.html](http://www.gloucestershire.police.uk/counterterrorism/CTSAs_%20Advice/item3983.html)
11. Woolf S.H. The meaning of translational research and why it matters // *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* — 2008. — Vol. 299. — P. 211–213.

12. *Sung N.S., Crowley W.F.J., Genel M., Salber P., Sandy L., Sherwood L.M., et al.* Central challenges facing the national clinical research enterprise // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289, № 10. — P. 1278–1287.
13. *Westfall J.M., Mold J., Fagnan L.* Practice-based research — «Blue Highways» on the NIH roadmap // *JAMA*. — 2007. — Vol. 297, № 4. — P. 403–406.
14. *Tageja N.* Bridging the translation gap — new hopes, new challenges // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 25, № 2. — P. 163–171.
15. *Morris Z.S., Wooding S., Grant J.* The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research // *J.R. Soc. Med.* — 2011. — Vol. 104, № 12. — P. 510–520.
16. *Decullier E., Lheritier V., Chapuis F.* Fate of biomedical research protocols and publication bias in France: retrospective cohort study // *BMJ*. — 2005. — Vol. 331. — P. 19.
17. *Grant J., Cottrel L.R., Cluzeau F., Fawcett G.* Evaluating «payback» on biomedical research from papers cited in clinical guidelines: applied bibliometric study // *BMJ*. — 2000. — Vol. 320. — P. 1107–1111.
18. *Sternitzke C.* Knowledge sources, patent protection, and commercialization of pharmaceutical innovations // *Res. Policy*. — 2010. — Vol. 39. — P. 810–821.
19. *Ioannidis J.* Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials // *JAMA*. — 1998. — Vol. 279. — P. 281.
20. *Wratschko K.* Empirical Setting: The pharmaceutical industry. Strategic Orientation and Alliance Portfolio Configuration. New York, NY: Springer, 2009.
21. *Balas E., Boren S.* Managing clinical knowledge for health care improvement / van Bemmel J.H., McCray A.T. eds. Yearbook of Medical Informatics. — Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 2000. — P. 65–70.
22. *Trochim W., Kane C., Graham M.J., Pincus H.A.* Evaluating translational research: a process marker model // *Clin. Transl. Sci.* — 2011. — Vol. 4, № 3. — P. 153–162.
23. *Prabhakar S.* Translational research challenges: finding the right animal models // *J. Investig. Med.* — 2012. — Vol. 60, № 8. — P. 1141–1146.
24. *Storer R.D., Sistare F.D., Reddy M.V., DeGeorge J.J.* An industry perspective on the utility of short-term carcinogenicity testing in transgenic mice in pharmaceutical development // *Toxicol. Pathol.* — 2010. — Vol. 38, № 1. — P. 51–61.
25. *Galagudza M., Blokhin I.O., Shmonin A.A., Mischenko K.A.* Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targ.* — 2008. — Vol. 8, № 1. — P. 47–65.
26. *Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М.* Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // *Сердечная недостаточность*. — 2008. — Т. 9, № 1. — С. 4–10.
27. *Miura T., Miki T.* Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating animal experiments into clinical therapy // *Basic Res. Cardiol.* — 2008. — V. 103, № 6. — P. 501–513.
28. *Ludman A.J., Yellon D.M., Hausenloy D.J.* Cardiac preconditioning for ischaemia: lost in translation // *Dis. Model. Mech.* — 2010. — Vol. 3, № 1–2. — P. 35–38.
29. *Cohen M.V., Downey J.M.* Is it time to translate ischemic preconditioning's mechanism of cardioprotection into clinical practice? // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 16, № 3–4. — P. 273–280.
30. *Lefer D.J., Bolli R.* Development of an NIH consortium for preclinical AssESsment of CARdioprotective therapies (CAESAR): a paradigm shift in studies of infarct size limitation // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 16, № 3. — P. 332–339.
31. *Pitaris C.J., Virmani R., Vildibill H.D. et al.* Reduction of myocardial reperfusion injury by intravenous adenosine administered during the early reperfusion period // *Circulation*. — 1991. — Vol. 83, № 1. — P. 237–247.
32. *Velasco C.E., Turner M., Cobb M.A. et al.* Myocardial reperfusion injury in the canine model after 40 minutes of ischemia: effect of intracoronary adenosine // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 122, № 6. — P. 1561–1570.
33. *Norton E. D., Jackson E. K., Turner M. B. et al.* The effects of intravenous infusions of selective adenosine A1-receptor and A2-receptor agonists on myocardial reperfusion injury // *Am. Heart J.* — 1992. — Vol. 123, № 2. — P. 332–338.
34. *Vander Heide R.S., Reimer K.A.* Effect of adenosine therapy at reperfusion on myocardial infarct size in dogs // *Cardiovasc. Res.* — 1996. — Vol. 31, № 5. — P. 711–718.
35. *Goto M., Miura T., Iliodoromitis E.K. et al.* Adenosine infusion during early reperfusion failed to limit myocardial infarct size in a collateral deficient species // *Cardiovasc. Res.* — 1991. — Vol. 25, № 11. — P. 943–949.
36. *Budde J.M., Velez D.A., Zhao Z.Q. et al.* Comparative study of AMP579 and adenosine in inhibition of neutrophil-mediated vascular and myocardial injury during 24 h of reperfusion // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 47, № 2. — P. 294–305.
37. *Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A. et al.* Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of ADenosine (AMISTAD) Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34, № 6. — P. 1711–1720.
38. *Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al.* A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, № 11. — P. 1775–1780.
39. *Piot C., Croisille P., Staat P. et al.* Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 5. — P. 473–481.
40. *Hausenloy D.J., Baxter G., Bell R. et al.* Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations // *Basic Res. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105, № 6. — P. 677–686.
41. *Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М.* Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1 //

Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 6. — С. 42–50.

42. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Га- лагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2 // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 7. — С. 20–29.

43. Recommendations for standards regarding pre-clinical neuroprotective and restorative drug development // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 2752–2758.

44. Fisher M., Feuerstein G., Howells D.W. et al. STAIR Group. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 2244–2250.

45. O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A., Horky L.L., van der Worp B.H., Howells D.W. 1,026 experimental treatments in acute stroke // Ann. Neurol. — 2006. — Vol. 59. — P. 467–477.

46. Lapchak P.A., Zhang J.H., Noble-Haeusslein L.J. RIGOR guidelines: escalating STAIR and STEPS for effective translational research // Transl. Stroke Res. — 2013. — Vol. 4, № 3. — P. 279–285.

47. Schneider G. Virtual screening: An endless staircase? // Nat. Rev. Drug Discov. — 2010. — Vol. 9. — P. 273–276.

48. Inoue H., Yamanaka S., The use of induced pluripotent stem cells in drug development // Clin. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 89. — P. 655.

49. Wehling M. Drug development in the light of translational science: shine or shade? // Drug Discov. Today. — 2011. — Vol. 16, № 23–24. — P. 1076–1083.

50. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Brennan D.M., Tardif J.C., Nissen S.E. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation) // Circulation. — 2008. — Vol. 118, № 24. — P. 2506–2514.