

# «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

№ 2(24) 2016 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Локальное электронное издание

Журнал входит в перечень изданий,  
рекомендованных ВАК

**Учредитель**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
The First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Почтовый адрес редакции**

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Телефон редакции**

8 (499) 766-44-28

e-mail: vestnik@mma.ru

**Заведующий редакцией:** Г.В. Кондрашов

**Редактор:** Ж.В. Логунова

**Корректор:** В.В. Прокопенко

**Переводчик:** канд. полит. наук А.Е. Тарасов

**Верстка:** Е.В. Комарова

**Издатель**

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова  
119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Телефон: 8 (499) 766-44-28

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>, входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Формат 60×90 1/8. Тираж 1 000 экз. Заказ № 160615.

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ имени И.М. Сеченова: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

**Главный редактор**

П.В. Глыбочко

**Заместитель главного редактора**

С.Б. Шевченко

**Ответственный секретарь**

Ю.В. Несвижский

**Редакционная коллегия**

Н.И. Брико

Н.А. Геппе

С.В. Грачев

В.Т. Ивашкин

А.И. Ищенко

В.Р. Кучма

П.Ф. Литвицкий

В.И. Подзолков

В.П. Сергиев

В.П. Фисенко

А.Ф. Черноусов

В.И. Чиссов

**Редакционный совет**

О.И. Адмакин

Е.И. Алексеева

Е.И. Аляев

Е.И. Баранов

Г. Барбали

Ю.Н. Беленков

Л.А. Бокерия

А.И. Вялков

Э.И. Гальперин

С.В. Готье

И.И. Дедов

А.А. Замятнин

М.А. Кинкулькина

И.И. Краснюк

Т.М. Литвинова

Е.Н. Морозов

Н.А. Мухин

Д.А. Напалков

Г.Г. Онищенко

В.И. Покровский

А.В. Решетников

В.А. Решетников

Р. Риенмюллер

Х.Э. Санер

А.А. Свистунов

С.В. Смердин

А.И. Стрижаков

Г.Т. Сухих

А.Л. Сыркин

Й.-М. Танген

С.К. Терновой

В.В. Фомин

И.М. Чиж

Е.В. Ших

Б. Эдвин

Б. Ян

Н.Н. Яхно

**Editor-in-Chief**

P.V. Glybochko

**Deputy Editor-in-Chief**

S.B. Shevchenko

**Executive Secretary**

Yu.V. Nesvizhsky

**Editorial Collegium**

N.I. Briko (Россия)

N.A. Geppe (Россия)

S.V. Grachev (Россия)

V.T. Ivashkin (Россия)

A.I. Ishenko (Россия)

V.R. Kuchma (Россия)

P.F. Litvitskiy (Россия)

V.I. Podzolkov (Россия)

V.P. Sergiev (Россия)

V.P. Fisenko (Россия)

A.F. Chernousov (Россия)

V.I. Chissov (Россия)

**Editorial Board**

O.I. Admakin (Россия)

E.I. Alekseeva (Россия)

Yu.G. Alyaev (Россия)

A.A. Baranov (Россия)

G. Barbagli (Италия)

Yu.N. Belenkov (Россия)

L.A. Bokeriya (Россия)

A.I. Vyalkov (Россия)

E.I. Galperin (Россия)

S.V. Gotje (Россия)

I.I. Dedov (Россия)

A.A. Zamyatnin (Россия)

M.A. Kinkulkina (Россия)

I.I. Krasnyuk (Россия)

T.M. Litvinova (Россия)

E.N. Morozov (Россия)

N.A. Mukhin (Россия)

D.A. Napalkov (Россия)

G.G. Onishchenko (Россия)

V.I. Pokrovsky (Россия)

A.V. Reshetnikov (Россия)

V.A. Reshetnikov (Россия)

R. Rienmuller (Австрия)

H.E. Saner (Швейцария)

A.A. Svistunov (Россия)

S.V. Smerdin (Россия)

A.I. Strizhakov (Россия)

G.T. Sukhikh (Россия)

A.L. Syrkin (Россия)

J.-M. Tangen (Норвегия)

S.K. Ternovoi (Россия)

V.V. Fomin (Россия)

I.M. Chihz (Россия)

E.V. Shih (Россия)

B. Edwin (Норвегия)

B. Yan (Китай)

N.N. Yakhno (Россия)

# МАТЕРИАЛЫ VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

(ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ)

## Контактная информация

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский проспект, д.45

Телефон: 84991285822

E-mail: O.I.Ter@yandex.ru

24 марта 2016 г. в НИИ Фармации состоялась VII научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств». Организаторами конференции традиционно выступили НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова и секция лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов.

Актуальность конференции определяется ежегодными изменениями законодательной и регуляторной базы, особенностями оценки безопасности лекарственных средств различного происхождения, необходимостью решения проблем при проведении исследований в области оценки безопасности лекарств в нашей стране в соответствии с современными международными подходами, в том числе с использованием информационных технологий. Цель конференции – рассмотрение вопросов, связанных с доклинической и клинической оценкой безопасности лекарственных препаратов в нашей стране, актуализация знаний об изменениях законодательной и регуляторной базы, обсуждение главных тенденций и основных проблем в данной области, путей их решения, обмен научным и практическим опытом, налаживание профессиональных контактов с отечественными и зарубежными специалистами.

В рамках работы конференции были представлены на обсуждение следующие вопросы:

1. Новое в законодательном регулировании оценки безопасности и эффективности лекарственных средств
2. Вопросы доклинической экспертизы лекарственных средств
3. Роль лекарственной токсикологии в персонализированной медицине
4. Проблемы доклинической и клинической оценки безопасности различных классов лекарственных средств
5. Новые критерии оценки безопасности лекарственных средств

В работе конференции приняли участие 216 участников (очных и заочных). Участниками конференции являлись научные сотрудники, преподаватели ВУЗов, представители регуляторных органов России, члены Совета по этике Минздрава России, а также молодые ученые, аспиранты, студенты. Активное участие в работе конференции приняли менеджеры фармацевтических фирм, в том числе представители Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ), представители ведущих отечественных и зарубежных производителей и контрактных исследовательских организаций.

В работе конференции принимали участие ученые из: ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Пирогова Минздрава России, Москва, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, ФГБНУ ВИЛАР, Москва, ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», Московская область, ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, АО «Биомед» им. И.И. Мечникова, ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России, РОНЦ им. Н.Н. Блохина НИИ канцерогенеза, Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, г. Томск, Россия, МНИОИ им. Герцена, филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени

В.Н. Ореховича», ОАО "Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения", ФГБУ ВПО Алтайский государственный университет НИИ Биологической медицины, Россия, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, ФГБОУ ВПО «Воронежский Государственный Университет», г. Воронеж, Россия, ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии», г. Санкт-Петербург, Россия, ИЛЦ ФГБОУ ВО Ангарский государственный технический университет, ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик Министерства промышленности и торговли РФ, Москва, НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД», г. Москва, ЗАО «Соцмедика» Технопарк «Сколково, г. Москва, УО Полесский государственный университет, Республика Беларусь, г. Пинск, Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан и другие.

Конференцию открыли: Проректор по науч-

ной деятельности ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор, доктор медицинских наук **Сергей Борисович Шевченко** и заместитель директора НИИ фармации профессор **Наталья Валерьевна Пятигорская**. С приветственным словом к участникам конференции выступили: Председатель секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук **Татьяна Анатольевна Гуськова** и член секции лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов, профессор, доктор медицинских наук **Юлия Анатольевна Ревазова**.

На конференции было заслушано 19 устных докладов. Участники конференции могли ознакомиться и с 20 постерными докладами. Авторами представленных докладов являлись 116 человек, в том числе 2 участника из зарубежных стран (Узбекистан, Белоруссия).

В рамках конференции состоялся «Круглый стол», на котором были обсуждены представленные доклады, принят за основу проект Резолюции.

## ДОКЛАДЫ

### РЫБА ZEBRAFISH (BRACHYDANIO RERIO) – МОДЕЛЬ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Аверина О.А.<sup>1</sup>, Шиндяпин В.В.<sup>2</sup>, к.б.н. Ловать М.Л.<sup>1</sup>  
ИЦ ВЭК ООО «НИИ Митоиженериин МГУ»;  
МГУ им. М.В. Ломоносова, ФФМ

Классическими животными моделями доклинических и поисковых исследований являются грызуны и зайцеобразные. Однако в последние десятилетия все больше исследовательских групп отдает предпочтение альтернативным животным моделям. Самой распространенной из них являются рыбы семейства карповых Zebrafish (*Brachydanio rerio*): около 25% исследований в мире, использующих животных, проводятся на них. Причина тому — ряд уникальных для лабораторного объекта преимуществ данной модели:

- Животные генотипированы; существует много мутантных линий.
- Легкость введения препаратов при возможности точного расчета доз.
- Поведенческие реакции могут быть соотнесены с таковыми у грызунов и человека.
- Высокая степень сходства молекулярных механизмов развития и клеточной физиологии, сходство в строении сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем с таковыми системами млекопитающих.

- Высокая плодовитость, что позволяет делать большие выборки одного возраста при минимальных затратах.
- Быстрое эмбриональное развитие.
- Внешнее оплодотворение и эмбриогенез позволяет непосредственно наблюдать и производить манипуляции на эмбрионах.
- Эмбрионы прозрачны, что позволяет производить прямое наблюдение внутренних органов с помощью световой микроскопии в режиме реального времени.

Для демонстрации возможности использования Zebrafish, в качестве животной модели патологий человека, мы воспроизвели две распространенные модели грызунов: алкогольную (EtOH) интоксикацию на взрослых рыбах и модель фетального вальпроатного синдрома на мальках (эмбриотоксичность противозащитного препарата Вальпроат (VPA)).

Взрослые рыбы Zebrafish (1-2 года) содержались в проточной системе ZebTEC фирмы Tecniplast, при

12/12 световом режиме, рН воды  $7.0 \pm 1$ , температуре  $28 \pm 1^\circ\text{C}$ , электропроводности  $550 + 50$  мСм. В эксперименте рыбы были подвержены инкубации в 0,5% растворе этанола в течение часа до опыта и во время тестирования. Поведение оценивали при помощи видеосистемы «Noldus Ethovision» в тестах: «открытое поле» (бокс  $9 \times 24 \times 18$  см, освещенность 400 Lux), «светло-тёмная камера» (бокс  $9 \times 24 \times 18$  см, половина которого затемнена), «стайный рефлекс» (бокс  $15 \times 21 \times 11$  см, разделенный на две равные части: одна для экспериментального животного, другая содержит группу из 6 рыб). Было показано, что EtOH увеличивает среднюю скорость и длину пути (на 34% и 35%,  $p < 0,05$ ), а также на 71% ( $p < 0,01$ ) снижает время, проведенное вблизи стаи, увеличивает число выходов на свет на 50% ( $p < 0,05$ ), что говорит о гиперактивности и снижении чувствительности рыб к стрессирующим стимулам. Полученные результаты коррелируют с аналогичным поведением у крыс при алкогольной интоксикации (по данным нашей лаборатории, а также литературы).

Во втором эксперименте мальков с 0 по 5-й день оплодотворения (dpf) содержали в 12-ти луночных планшетах  $d=23$ мм, в растворе Egg Water (обратно-осмотическая вода, 60мкг/мл морской соли, с добавлением метиленового синего), при температуре воды  $28 \pm 1^\circ\text{C}$ , со световым режимом 12/12. Икра Zebrafish была подвержена инкубации в растворах VPA концентрациями 125мкМ и 150мкМ с 1 по 3 dpf, что соответствует 6-17 дню беременности у крысы, и является критическим периодом эмбриогенеза. Для оценки тератогенного эффекта VPA, на 5 dpf фиксировали

искривленность оси тела, скорость развития малька по размеру желточного мешка и наличию плавательного пузыря, а также локомоторную активность при разной степени освещенности (4 мин – 20 Lux; 2 мин – 145 Lux; 4 мин – 20 Lux). Было показано, что мальки, подверженные VPA 150мкМ имеют, характерное для крысят и младенцев с фетальным вальвроатным синдромом, искривление оси тела ( $p < 0,05$  относительно здоровых мальков), и снижение скорости развития (желточный мешок больше на 15,7% у мальков VPA150мкМ; плавательный пузырь отсутствует в обеих опытных группах;  $p < 0,01$  относительно здоровых мальков). Локомоторная активность у мальков опытных групп в темный период имеет дозозависимый характер (мальки VPA 125мкМ на 35% активнее, чем в группе VPA 150мкМ). Это можно рассматривать, как дифференцированное повреждающее воздействие VPA на формирование возбуждающих и тормозных нейромедиаторных систем (у млекопитающих внутриутробное воздействие VPA изменяет как долгосрочное потенцирование, так и долгосрочную депрессию у нейронов гиппокампа). При ярком освещении мальки, подверженные VPA, имели меньшую пройденную дистанцию ( $p < 0,01$ ) и среднюю скорость ( $p < 0,01$ ), что так же подтверждает развитие у мальков *Brachydanio rerio* фетального вальвроатного синдрома.

Выводы: проведенные нами исследования демонстрируют, что рыбы Zebrafish (*Brachydanio rerio*) могут являться адекватной моделью острой алкогольной интоксикации и фетального вальвроатного синдрома у грызунов и человека.

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ НА КОНКАНАВАЛИН А ПРИ ИЗУЧЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Алексеева С.В., Кузнецова О.С., Коваленко Л.П.**  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

При экспериментальном изучении аллергизирующих свойств мембраноактивных соединений для воспроизведения псевдоаллергических реакций применяются неиммунологические активаторы: вещество 48/80, декстран, лектины растительного происхождения, способные высвобождать медиаторы воспаления без реакции антиген-антитело (E.Khosravi et al., 1995).

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в лаборатории лекарственной токсикологии была создана оригинальная экспериментальная модель псевдоаллергической реакции на конканавалин А (Любимов Б.И., Коваленко Л.П. и др., 1997). Метод включен в перечень методов

для изучения псевдоаллергии в «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» 2000, 2005 и 2012 года. С помощью этой модели на мышах линии СВА нами были выявлены единичные случаи псевдоаллергических реакций, в частности, при определении влияния адаптогенного препарата эстриглутон на реакцию воспаления на Кон А, однократное пероральное введение эстриглутона мышам в дозах 100 мг/кг и 500 мг/кг вызывало достоверное увеличение реакции воспаления на Кон А (на 37,9% и 53,0%). Дозозависимое усиление реакции воспаления на Кон А и ряд других отрицательных характеристик не позволило положи-

тельно охарактеризовать этот препарат для последующего клинического изучения.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» были синтезированы препараты против различных заболеваний нервной системы: ноопепт, ГБ-115, гимантан, ладастен, у которых с помощью реакции воспаления на Кон А были определены выраженные противовоспалительные свойства, подтвержденные затем и на других моделях, сопоставимые с препаратами сравнения диклофенак и лоратадин. При сравнительном изучении однократного внутривенного (в/в) введения дипептидных препаратов ноопепт, дилепт и ГБ-115 в дозах 0,1 мг/кг и 10 мг/кг в сравнении с противовоспалительным препаратом диклофенак (10 мг/кг в/в) наиболее выраженное подавление реакции на Кон А (в 2,8 раза) было выявлено при введении препарата ноопепт в дозе 0,1 мг/кг.

Исследование концентрации цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-17, IFN- $\gamma$ , GM-CSF) в сыворотке крови мышей проводили на

проточном лазерном цитометре EPICS XL 4color, с помощью метода FlowCytomix mouse Th1/Th2 10plex, согласно протоколу фирмы-производителя. Для оценки достоверности полученных результатов использовали однофакторный дисперсионный анализ (Anova; post-hoc: Fisher). Через 1 час после субплантарного введения Кон А в сыворотке крови мышцей определяли значимое повышение основного противовоспалительного интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Препараты ноопепт (1, 5 и 10 мг/кг) и гимантан (10, 20 и 40 мг/кг) при однократном в/в введении выражено подавляли реакции воспаления на канавалин А (Кон А) у мышцей и каррагенан у крыс. Ноопепт, гимантан и диклофенак достоверно подавляли уровень про-воспалительного ИЛ-6 у мышцей после введения Кон А.

Полученные данные указывают на перспективность применения этих препаратов при лечении заболеваний нервной системы, связанных с развитием воспалительных процессов различного генеза.

## НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Березовская И.В.**

*ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»*

Изменения, внесенные в Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.02.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» в раздел о государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения, существенно противоречат методическим рекомендациям, разработанным токсикологами РФ, опубликованным в печати и в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» МЗ РФ – 2012 г.

Вышеназванные изменения допускают исключение доклинических исследований воспроизведенных лекарственных препаратов, замену их на обзор литературы референтного препарата, что не гарантирует их безопасность.

Необходимость проведения токсикологических исследований воспроизведенных сравнительно с референтными препаратами убедительно обоснована.

Анализ современной системы воспроизводства лекарственных препаратов свидетельствует о возникновении множества трудностей для гарантии их безопасности.

Эти проблемы обусловлены рядом причин: низкое качество субстанций; преимущественно нефармацевтическое производство вспомогательных веществ; неадекватные современным требованиям ранее проводившиеся доклинические испытания безопасности референтных препаратов; новые по-

бочные эффекты препаратов, установленные в процессе длительного клинического применения и эпидемиологических наблюдений; лекарственные средства, полученные с помощью биотехнологии; фальсификация лекарственных препаратов.

Если контроль дженериков в соответствии с нормативной документацией в определенной мере позволяет оценить качество субстанций и факт фальсификации препаратов, то остальные причины разрешаются токсикологами и фармакокинетическими исследованиями.

Опасность вспомогательных веществ, применяемых в производстве лекарственных препаратов, актуальная задача нашего времени, особенно, в связи со стремительным ростом воспроизводства дженериков. Эта проблема имеет, по крайней мере, два аспекта. Во-первых, использование вспомогательных веществ без достаточной доклинической оценки их безопасности, во-вторых, низкого качества, не соответствующего требованиям фармацевтического производства. Таким образом, принятие указанной выше поправки к Федеральному закону может привести к непоправимым последствиям. Отечественные дженерики могут иметь худшую переносимость в клинике по сравнению с зарубежными аналогами, что серьезно затруднит взаимозаменяемость лекарственных средств, на что нацелена Программа «Фарма 2020».

## ФЕДЕРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ДВИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Грейбо С.В.**

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва*

В соответствии с поручением Президента РФ по итогам совещания с членами Правительства РФ 4 февраля 2015 г. в настоящее время разрабатывается проект системы индивидуальной маркировки и мониторинга движения лекарственных препаратов (далее Система).

Система будет основана на использовании маркировки (кодификации) и идентификации упаковок лекарственных препаратов. Ее цель — обеспечить эффективный контроль качества лекарственных препаратов, находящихся в обращении, и борьбу с их фальсификацией. Система будет: включать в себя единую информационную базу по объектам идентификации и прослеживаемости; препятствовать организации контрафактного производства; контролировать и прослеживать уничтожение и изъятие контрафактных и некачественных лекарственных препаратов.

В рамках системы будут взаимодействовать: Министерство здравоохранения РФ; производители лекарственных препаратов; организации оптовой торговли лекарственными препаратами, в том числе осуществляющие их ввоз в Российскую Федерацию; аптечные организации; организации, осуществляющие уничтожение лекарственных препаратов; медицинские организации; потребители лекарственных препаратов (пациенты); Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и др.

Эксплуатация системы по проекту изменения в Федеральный закон № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" в полном объеме начнется с 1 января 2019 г. До этого времени планируется проведение одного пилотного проекта (до 31 октября 2016г.) и постепенное внедрение сначала для лекарственных препаратов из группы высоко затратных нозологий (с 1 января 2017г.), затем для лекарствен-

ных препаратов медицинского применения из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (с 1 января 2018г.).

Однако международный опыт показывает, что такого рода системы требуют гораздо большего времени введения. В настоящий момент ни в одной стране мира нет системы функционирующей в том виде, в котором планируется проектом.

В Европейском Союзе разработка концепции первого этапа создания системы мониторинга движения лекарственных препаратов, подготовка к ее внедрению, в том числе проведение пилотных проектов, продолжается уже на протяжении 10 лет. Процедура, начавшаяся в 2008 году с разработки основных положений системы, с которыми участники рынка были ознакомлены более чем за 5 лет до внедрения первой фазы проекта, планируется завершиться только в 2019 году.

В США управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств также представило график внедрения подобной системы, рассчитанный на 10 лет.

С учетом обширности территории России, относительно низкого уровня доступности инфраструктуры информационных сетей и автоматизации ряда производственных и логистических предприятий, ограниченных финансовых возможностях части участников обращения фармацевтических препаратов можно ожидать, что сроки внедрения системы мониторинга могут оказаться не менее длительными.

Также внедрение системы мониторинга сопряжено с существенными инвестициями по всей цепочке обращения лекарственных препаратов, что в конечном итоге может привести к значительному относительному повышению стоимости лекарственных препаратов низкой стоимости.

## РОЛЬ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПЛАНИРОВАНИИ 1-Й ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

**Гуськова Т.А.**

*Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр) Российского университета дружбы народов (ЦКП (НОЦ) РУДН), Москва*

1-я фаза клинических исследований — это «ворота» между научным исследованием и клиникой. Основной задачей 1-ой фазы является оценка переносимости предполагаемого лекарственного средства

у здоровых волонтеров. Обоснованием дизайна исследования, обеспечивающего безопасность волонтеров, должны быть результаты доклинических токсикологических исследований на животных. Только

правильное планирование исследований, качественное их выполнение на современном научно-методическом уровне и грамотная трактовка полученных результатов дают основание для прогноза безопасности I-фазы клинических испытаний инновационного лекарственного средства. Прежде всего, должен быть правильный выбор лабораторных животных. Основными объектами для оценки токсичности лекарственных средств являются грызуны: мыши, крысы, кролики, морские свинки и не грызуны: собаки, мини свиньи и обезьяны. При выборе животных в качестве тест-объекта необходимо учитывать фармакологические свойства изучаемого препарата, это особенно важно при изучении биотехнологических препаратов (1). На крупных животных следует изучать токсикологические эффекты, не подвергая животных гибели. Проводя токсикологические исследования на экспериментальных животных необходимо выявить наиболее чувствительные органы, установить дозозависимость выявленных эффектов, определить характер патологии, оценить значимость патологии и степень ее обратимости. Важнейшим моментом при проведении токсикологических исследований на животных является выбор величины доз препарата. При изучении токсичности препарат должен быть изучен не менее чем в 3-х дозах. Максимальная доза фармакологического вещества должна обязательно вызывать симптомы интоксикации, с тем, чтобы можно было выявить наиболее чувствительные органы (органы-мишени) или системы (системы-мишени) к изучаемому препарату. Оценка влияния фармакологического средства на экспериментальных животных должна проводиться в соответствии с правилами GLP. Оценка состояния гомеостаза животных должна включать изучение показателей функций органов и систем организма экспериментальных животных, используя физиологические, гематологические, биохимические и другие современные методы исследования. Состояние структуры внутренних органов экспериментальных животных должно быть подтверждено гистологическими и гистохимическими методами исследования. Длительность введения препарата животным должна иметь продолжительность не менее 2-х недель, поскольку I – фаза клинических испытаний подразумевает применение препарата во-

лонтерами однократно или повторно не более 6 дней (2). Полученные результаты должны быть положены в основу прогноза безопасного дизайна протокола I – фазы клинических испытаний. Стартовая доза для применения у волонтеров определяется как доза без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДНОЭ), установленная на самом чувствительном виде животных к исследуемому препарату. Эквивалентную дозу для человека (ЭДЧ) определяют с помощью соответствующего коэффициента пересчета (Кп). Для гарантии безопасности волонтеров целесообразно максимальную рекомендованную дозу (МРНД) уменьшить на коэффициент безопасности (КБ), равный 10. Полученная доза может рассматриваться как стартовая доза инновационного препарата, рекомендованная для проведения I-ой фазы клинических исследований (3). Определяя критерии включения волонтеров при составлении протокола I-ой фазы клинических исследований, следует учитывать их анамнез. Лица, имеющие в анамнезе заболевания органов или систем организма, отмеченные как органы-мишени при изучении токсичности данного препарата на животных, не должны принимать участие в проведении I-ой фазы клинических исследований. I – фаза клинических исследований препарата нередко сопровождается внесением поправок в Протокол. Необходимо соотносить поправки с имеющимися результатами доклинической оценки безопасности, чтобы избежать нанесения вреда человеку при первом назначении инновационного лекарственного средства. Только правильное планирование доклинического изучения токсичности, качественное его выполнение на современном научно-методическом уровне и грамотная трактовка полученных результатов дают основание для проведения I-фазы клинических испытаний инновационного лекарственного средства без нанесения вреда волонтерам.

### Литература.

1. Гуськова Т.А. «Токсикология лекарственных средств», Москва, 2008 г.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, 2012., т.1. гл.1.
3. Там же, гл. 58.

## ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО НАКОПЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЭКОТОКСИКАНТОВ В ЛИСТЬЯХ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО, ЗАГОТОВЛЕННЫХ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Добрин Ю. В., Мальцева А. А.  
ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Антропогенное загрязнение окружающей среды приводит к тому, что химические элементы попадают в пищевую цепь организма человека, представ-

ляя, таким образом, потенциальную опасность для его здоровья и жизнедеятельности. При этом растения являются важным передаточным звеном, через

которое химические элементы попадают из почвы, воды и воздуха в организм животных и человека. Поэтому актуальной проблемой является оценка уровня содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье [1].

Согласно требованиям общей фармакопейной статьи ГФ XIII «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» проводится количественное определение тяжелых металлов: свинца, кадмия, ртути и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах [2].

Целью исследования являлось изучение биологического накопления тяжелых металлов и мышьяка в листьях лимонника китайского, заготовленных в Воронежской области.

Объектами исследования являлись листья лимонника китайского, заготовленные самостоятельно от культивируемого растения в фазу формирования плодов, а также почва с места произрастания растения.

Присутствие, а также количественное содержание экотоксикантов определяли с помощью метода хромато-масс-спектрологии с индуктивно связанной плазмой. Так, содержание кадмия (Cd), свинца (Pb), ртути (Hg) и мышьяка (As) в листьях лимонника составило 0,029; 0,32; 0,0077; 0,083 мкг/г соответственно. Содержание данных экотоксикантов в почве с места произрастания лимонника при этом составило: кадмия (Cd) 0,26 мкг/г, свинца (Pb) 16,99 мкг/г, ртути (Hg) 0,028 мкг/г и мышьяка (As) 6,74 мкг/г. Исходя из требований ОФС предельно допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать значений, приведенных в статье [2]. Так, для кадмия (Cd), свинца (Pb), ртути (Hg) и мы-

шьяка (As) допустимые значения присутствия в растительном сырье составляют 1,0; 6,0; 0,1; 0,5 мг/кг соответственно.

При расчете коэффициента биологического накопления (Кбн) по Перельману [3], было показано, что Кбн для кадмия (Cd) составил 0,11, для свинца (Pb) 0,02, ртути (Hg) 0,27 и мышьяка (As) 0,01. Полученные результаты были интерпретированы следующим образом: кадмий и ртуть являются элементами слабого накопления и среднего захвата, свинец и мышьяк относятся к элементам слабого накопления и очень слабого захвата.

Таким образом, видно, что содержание таких элементов, как кадмий, свинец, ртуть и мышьяк в листьях лимонника китайского находятся в допустимых пределах. При расчете коэффициента биологического накопления показано, что изучаемые экотоксиканты не относятся к энергично и сильно накапливаемым элементам, следовательно, данный вид сырья безопасен для применения в лечебных целях.

#### Литература:

1. Коломиец Н. Э. Экологические аспекты заготовки и использования лекарственного растительного сырья / Н. Э. Коломиец [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – Вып. № 1-8. – Т. 12. – 2010. - <http://cyberleninka.ru>
2. ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».
3. Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах: учебное пособие/[Гравель И. В. и др.] – М.: ГЕОТАР – Медиа, 2012. – 304 с.

## ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИММОБИЛИЗИРОВАННОГО ГКСФ НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

**Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Ермолаева Л.А.,  
Фомина Т.И., Чуринов А.А., Мадонов П.Г.**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины  
имени Е.Д. Гольдберга» (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга), г. Томск*

Повышение эффективности противоопухолевой терапии – одна из центральных задач современной медицины. [1, 2]. Арсенал антибластомных средств весьма широк, однако практически все они обладают рядом побочных эффектов. Известно, что противоопухолевые препараты, относящиеся к различным классам и применяемые в максимально переносимых, терапевтических дозах, оказывают токсическое влияние на печень, вызывая в ткани печени изменения, характерные для токсическо-

го хронического гепатита. Полученные в последние годы сведения о свойствах и закономерностях жизнедеятельности мультипотентных клеток-предшественников организма открыли возможность развития новой стратегии лечения многих заболеваний. При этом, согласно имеющимся представлениям, не вызывает сомнения возможность активации собственных стволовых клеток с помощью различных биологически активных веществ [3, 5]. Для уменьшения повреждающего действия



на печень возможно применение препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Метод основан на активации механизмов компенсации «глубокого» резерва. При этом замещение погибших и быстрое увеличение числа зрелых, способных активно функционировать гепатоцитов является основной практической задачей терапии хронических гепатитов. В настоящей работе для снижения гепатотоксических эффектов цитостатиков использован иммобилизованный Г-КСФ, полученный путем конъюгации молекул негликозилированного цитокина с полиэтиленгликолем молекулярной массы 1500 Да с помощью электронно-лучевого синтеза (ООО «Саентифик фьючер менеджмент», г. Новосибирск, Россия), препаратом сравнения служил препарат негликозилированного Г-КСФ человека Нейпоген (Neupogen vial, Filgrastim, Ф. Хоффманн – Ля Рош ЛТД, Швейцария).

Цисплатин, и фарморубин вводили однократно внутривенно в МПД, рассчитанной методом графического пробит-анализа. За величину МПД принимали дозу, вызывающую 5% летальность, которая оказалась равной для цисплатина 4 мг/кг, для фарморубина 5 мг/кг. Контрольные животные (n=50) получали эквивалентное количество растворителя. Нейпоген и имГ-КСФ вводили подкожно на второй день после введения цитостатиков курсом 5 дней в дозе 100 мкг/кг. В ходе эксперимента определяли активность АлАТ и АсАТ, ЩФ и ГГТ в сыворотке крови крыс на 2, 5, 10, 15 и 20-е сутки после инъекций цитостатиков по общепринятым методикам, используя полуавтоматический биохимический анализатор "Согмау", стандартные наборы фирм "Согмау" и "Вектор Бест". Для гистологического исследования кусочки печени фиксировали в жидкости Карнуа, депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Мак-Манусу на гликоген. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли относительную площадь инфильтрации среза печени с помощью окулярной сетки Автандилова. На этих же препаратах подсчитывали количество пикнотизированных и двуядерных гепатоцитов на 500 печеночных клеток. Статистическую обработку материала проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни (программа статистического анализа StatPlus Pro (AnalystSoft Inc.) Версия 5.9).

В эксперименте показано, что введение в МПД цисплатина приводило к возрастанию активности АлАТ в сыворотке крови на 2, 10 и 15-е сутки наблюдения, АсАТ – на 5-е сутки, ЩФ – на 5, 10, 15, 20-е сутки, ГГТ – на 2, 5, 15 и 20-е сутки. После введения фарморубина отмечено повышение активности ферментов: АлАТ 10 и 20-е сутки наблюдения, АсАТ – на 5 и 10-е сутки, ЩФ – на 10, 20-е сутки, ГГТ – во все сроки эксперимента.

В группе животных, получавших препарат имГ-КСФ на фоне действия цисплатина, наблюдалось снижение активности АлАТ до уровня контрольных показателей на 5, 10, 15 и 20-е сутки, АсАТ – на 5 и 10-е сутки, ЩФ – на 20-е сутки, ГГТ – во все сроки опыта. Курсовое введение нейпогена также оказывало корригирующее влияние на печень животных: активность АлАТ снижалась на 5 и 20-е сутки, АсАТ – во все сроки опыта, ГГТ – на 2, 10, 15 и 20-е сутки.

Токсическое воздействие фарморубина на печень также было снижено используемыми корректорами. Так, введение имГ-КСФ позволило нормализовать активность АлАТ и АсАТ практически во все сроки исследования, ЩФ – на 20-е сутки, ГГТ – на 15 и 20-е сутки. У крыс, получавших в качестве корректора нейпоген, снижалась активность АлАТ и АсАТ, ЩФ, ГГТ – на 15 и 20-е сутки опыта.

Морфологическое исследование печени крыс, получавших цисплатин и фарморубин в МПД, показало, что в печени крыс развиваются морфологические изменения характерные для токсического гепатита: гемодинамические нарушения, жировая дистрофия, некрозы гепатоцитов и формирование клеточных воспалительных инфильтратов [4].

Отмечено также нарушение регенераторных процессов, о чем можно было судить по снижению количества двуядерных гепатоцитов со 2 по 10-е сутки при введении цисплатина, тогда как при введении фарморубина данный показатель не восстанавливался до конца наблюдения.

Применение препаратов имГ-КСФ способствовало снижению повреждающего действия цисплатина и фарморубина на морфологию печени крыс и ускоряло процессы ее регенерации. Так в группе животных, получавших фарморубин, применение корректоров приводило к эффективному снижению количества некротизированных гепатоцитов уже с 5-х суток, а в группе с цисплатином – с 10-х суток эксперимента. Использование препаратов имГ-КСФ с 5-х суток снижало интенсивность воспалительных процессов в паренхиме печени крыс, вызванных введением цитостатиков, а также способствовали восстановлению регенераторных процессов в печени крыс при введении цисплатина и фарморубина, тем самым снижая выраженность токсического действия цитостатиков на печень экспериментальных животных.

Таким образом, введение имГ-КСФ животным, подвергавшимся воздействию цитостатических препаратов различных групп, приводило к стимуляции процессов восстановления печеночной ткани и нормализации показателей активности ферментов в сыворотке крови. Препарат имГ-КСФ по своей активности не уступает Нейпогену, оказывая протективное действие на состояние печени животных, получавших цитостатики.

**Литература:**

1. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю., Ермолаева Л.А., Чурин А.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов // Вестник РАМН. – 2009. – №11, С. 17-20.
2. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия (Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний).- М.: Практическая медицина, 2005. – 704. с.
3. Ставрова Л.А., Зюзьков Г.Н., Удут Е.В. и др. Гепатопротекторный эффект гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и сверхмалых доз антител к нему при СС14-гепатите// Сибирский медико-фарм. журнал. – 2007. – Т. 62. – №7. – С. 77-78.
4. Титов В.Н. Биохимические методы диагностики патологии печени.- Терапевтический архив – 1993, 65, №2.- С. 85-90.
5. Патент: № 2295971, Способ терапии экспериментального хронического токсического гепатита. 2007 г. Автор(ы): Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Симанина Е.В., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю., Фомина Т.И., Гурьянцева Л.А., Хричкова Т.Ю., Ставрова Л.А., Ермолаева Л.А., Сотникова Н.В.

## **ЭКСПЕРТИЗА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ТРЕБОВАНИЯ К ОБЪЕМУ И КАЧЕСТВУ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Васильев А.Н.**  
*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Минздрава России*

Эволюция нормативной базы обращения лекарственных средств (ЛС) затрагивает вопросы, относящиеся к регистрации лекарственных препаратов, и изменяет содержание экспертизы, проводимой в рамках регистрационной процедуры. Многочисленные новации, связанные с принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ и вступлением в силу поправок в последующих его редакциях ставят новые задачи и вызывают необходимость адаптировать или пересмотреть традиционные подходы и оценочную систему экспертных критериев.

Проведен анализ возможных изменений регламента и значимости оценочных критериев экспертизы доклинических исследований безопасности ЛС с учетом действующей нормативно-правовой базы. Оценочные критерии, используемые при экспертизе ЛС, условно можно разделить на 3 взаимосвязанные категории: критерии фармацевтического качества, критерии терапевтической эффективности и критерии безопасности. При этом надлежащее фармацевтическое качество является обязательным условием эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Взаимосвязь этих категорий составляет основу главного этапа экспертизы – определение отношения ожидаемой пользы к возможному риску, когда имеющиеся данные о безопасности и эффективности ЛС сопоставляются с конкретными условиями их применения у человека. Дополнительная методологическая систематизация критериев оценки безопасности на теоретические и практические (экспериментальные или клинические) позволяет получить достаточно полное представление об изменении экспертных подходов в отношении отдельных групп препаратов

(референтных, воспроизведенных, комбинированных и др.).

Стандартизация показателей качества, технологии и условий производства препарата (соответствие GMP) в рамках фармацевтической экспертизы имеет особое значение для воспроизведенных препаратов, поскольку закон в настоящее время допускает для них возможность представления литературного обзора о токсических свойствах референтного препарата вместо отчета о результатах собственных доклинических исследований.

Систематизация процесса экспертизы, наряду с совершенствованием ее собственного регламента, способствует представлению материалов в регистрационном досье в виде общего технического документа, имеющего строго фиксированную структуру, что исключает выпадение отдельных критериев из общей комплексной характеристики препарата. В тех случаях, когда имеется возможность непредставления той или иной информации о препарате, может потребоваться обоснование ее отсутствия в соответствующих разделах регистрационного досье. Одним из важных следствий законодательных изменений следует считать повышение роли экспертной оценки полноты и качества теоретических исследований на основе прогнозирования и анализа данных научной литературы. Наиболее критичными по частоте выявляемых при экспертизе недостатков являются обоснованность программы и интерпретация результатов проведенных теоретических и экспериментальных исследований. Особое значение имеет экспертная оценка представленного обоснования нецелесообразности проведения дополнительных исследований. Оценка обоснованности программы доклинических исследований безопасности вклю-

чает выбор тест-системы или экспериментальной модели (релевантного вида животных для биоаналогов), общего дизайна, класс-специфических конечных точек, соответствие GLP. Объективность интегральной оценки возможного риска применения препарата зависит от корректности интерпретации заявителем результатов доклинических исследований как оригинальных препаратов, так и зарегистрированных препаратов при изменении состава препарата, изменении лекарственной формы, спо-

соба применения, режима дозирования, показаний, условий отпуска. При экспертизе безопасности используются общие и частные критерии, учитывающие группу, к которой относится данный препарат, и конкретные условия его применения. Изменения нормативно-правовой базы экспертизы безопасности лекарственных средств отражаются на регламенте экспертизы, в т.ч. на структуре и значимости экспертных критериев, однако не снижают требований к безопасности лекарственных препаратов.

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КЛАСС-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Васильев А.Н.

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Минздрава России*

В рамках разработки системного подхода к интерпретации результатов доклинических исследований безопасности лекарственных средств проведен анализ феномена класс-специфичности для его использования в качестве оценочного критерия, имеющего клиническую значимость. Интерпретация доклинической оценки безопасности лекарственного средства составляет основу заключения о риске его применения в клинических исследованиях и характеризует профиль его потенциальных токсических свойств. Класс-специфические свойства представляют собой типичные фармакологические, а также токсические свойства представителей фармакотерапевтической группы лекарственных средств, обусловленные общим механизмом действия. Наличие класс-специфических свойств является следствием сходства элементов строения молекул лекарственных средств (фармакофоров и токсикофоров), которые определяют их специфическую фармакологическую активность, а в некоторых случаях токсические и фармакокинетические свойства. Рекомендации по использованию прогнозирования на основе SAR-анализа в настоящее время включены в методические руководства Международной конференции по гармонизации (ICH) в качестве аналитических тестов, которые позволяют оптимизировать программу доклинических исследований безопасности на начальных этапах клинической разработки препарата.

Класс-специфические побочные фармакологические и токсические эффекты нередко выступают в роли типичных факторов, лимитирующих широту терапевтического действия отдельных групп лекарственных средств:

- Гематотоксичность цитостатиков
- Нейротоксичность психотропных средств

- Проаритмогенное действие антиаритмиков
- Нарушение проводимости сердца, вызываемое антигистаминными средствами
- Кардиотоксичность симпатомиметиков
- Нефротоксичность и гематотоксичность ненаркотических анальгетиков
- Гастротоксичность и антиагрегантное действие НПВП
- Пролактин-зависимый онкогенез ДА-антагонистов
- Перекрестная реактивность моноклональных антител и др.

Как показывает практика экспертизы, отсутствие системы общепризнанных критериев является причиной субъективизма интерпретации, разноречивости оценки безопасности лекарственного средства с точки зрения исследователя и эксперта. Отсутствие детального анализа вероятных класс-специфических эффектов при интерпретации результатов доклинических исследований оригинального лекарственного средства не позволяет получить корректную фармако-токсикологическую характеристику риска. В сравнительных исследованиях воспроизведенных препаратов отсутствие класс-специфических конечных точек не позволяет считать вполне корректным вывод об идентичности или сопоставимости токсических свойств сравниваемых препаратов. Дефицит сведений о выраженности класс-специфических свойств у лекарственных средств, относящихся к одной фармакотерапевтической группе, делает невозможным анализ внутригрупповой варибельности профиля безопасности для оценки рисков при изменении условий применения зарегистрированных лекарственных препаратов. Интерпретация доклинической оценки безопасности не сводится к анализу только токсикологических данных и вклю-

чает также анализ результатов экспериментальных и прогностических исследований фармакологических и фармакокинетических свойств лекарственного средства, поскольку клинически значимые нежелательные эффекты могут быть обусловлены фармакологическим действием или образованием токсичных метаболитов.

Клиническая значимость класс-специфических токсических эффектов зависит от их сопряженности с терапевтическим действием. Высокий уровень клинической значимости имеют класс-специфические эффекты химиотерапевтических лекарственных средств, поскольку их терапевтическая эффективность основана на цитотоксическом действии, которое является причиной многих токсических реакций. Относительная избирательность действия делает класс-специфическим нежелательным эффектом моноклональных антител пере-

крестную реактивность, тест на определение которой является обязательным видом доклинических исследований этого класса лекарственных средств. Выраженная сопряженность токсического и терапевтического действия свойственна НПВП -неизбирательным ингибиторам ЦОГ, гастротоксическое и антиагрегантное действие которых, как правило, проявляется в терапевтическом диапазоне доз.

Использование критериев класс-специфичности при интерпретации результатов доклинической оценки безопасности лекарственных средств необходимо для обеспечения корректности программы исследований, выбора конечных точек, характеристики профиля безопасности, заключения о степени риска, доказательства идентичности или сопоставимости токсических свойств, подтверждения преимуществ и перспективности разработки новых лекарственных препаратов.

## **ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ПОЛОКСАМЕР-ГИАЛУРОНАТ-ЭНДО-В-N-АЦЕТИЛГЕКСОЗАМИНИДАЗЫ**

**Ермолаева Л.А.<sup>1</sup>, Фомина Т.И.<sup>1</sup>, Дубская Т.Ю.<sup>1</sup>, Ветошкина Т.В.<sup>1</sup>, Федорова Е.П.<sup>1</sup>,  
Ламзина Т.Ю.<sup>1</sup>, Неупокоева О.В.<sup>1</sup>, Скурихин Е.Г.<sup>1</sup>, Крупин В.А.<sup>1</sup>, Пан Э.С.<sup>1</sup>,  
Ермакова Н.Н.<sup>1</sup>, Мадонов П.Г.<sup>2</sup>, Чуринов А.А.<sup>1</sup>**

*1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины  
имени Е.Д. Гольдберга» (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга), г. Томск  
2 – ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент», г. Новосибирск*

Заболевания органов дыхания, особенно хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) в целом являются одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности во всех группах населения. Широкая распространенность болезней органов дыхания ставит перед медицинской наукой комплексные проблемы изучения этиологии, эпидемиологии и патогенеза, на основе которых можно было бы разработать соответствующие меры профилактики, лечения и реабилитации и поиска новых препаратов для эффективной профилактики и лечения ХНЗЛ.

На модели блеомицинового фиброза легких у мышей показано антифибротическое действие иммобилизированной гиалуронидазы (гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы), для внедрения в клиническую практику необходимо провести доклинические исследования безопасности данного соединения. Иммобилизованная гиалуронидаза получена при помощи электронно-лучевого синтеза гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы с молекулой полиэтиленоксида 1500.

Цель исследования – провести токсикологическую оценку безопасности фармакологической

субстанции на основе поллоксамер-гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы в эксперименте на мышах, крысах и кроликах.

Было проведено изучение острой и хронической токсичности фармакологической субстанции на основе поллоксамер-гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы (далее – ФС). Исследование выполнено на 210 аутбредных крысах, 130 мышях СД 1 и 24 кроликах породы Шиншилла обоего пола.

В рамках изучения острой токсичности животным перорально, внутривентрально, интраназально и интратрахеально (согласно предполагаемому парентеральному пути применения в клинике) вводили ФС в диапазоне доз 90–800 МЕ/кг. Показано, что введение ФС в максимально допустимом для введения объеме не оказывает токсического действия на организм животных при наблюдении за ними в течение 14 дней, не приводит к их гибели. Макроскопическое исследование при вскрытии всех выживших животных на 14 сутки после введения не выявило какой-либо патологии внутренних органов.

В эксперименте по исследованию хронической токсичности крысам ежедневно вводили исследу-

емое вещество интратрахеально в дозах 43 ЕД/кг, 215 ЕД/кг, 430 ЕД/кг в течение 28 дней. Кроликам ежедневно вводили исследуемое вещество интратрахеально в дозах 22 ЕД/кг и 110 ЕД/кг в течение 28 дней. Контрольные животные получали 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. У крыс о токсичности судили по общему состоянию, еженедельной динамике общей массы, температуре тела, картине периферической крови, костного мозга, функции печени, почек, нервной системы, сердца, а также по данным морфологического исследования внутренних органов и их массы. Исследования у крыс проводили через 28 дней введения лекарственного средства и через 14 дней после его отмены. У кроликов через 28 дней введения испытуемого средства исследовали биохимию сыворотки крови и показатели периферической крови и костного мозга, общую массу и морфологию внутренних органов.

По результатам исследования хронической токсичности ФС при введении крысам в указанных дозах в течение 28 дней и в течение 2-х недель после отмены и кроликам в течение 28 дней не отмечено гибели животных и каких-либо патологических изменений их общего состояния, динамики общей массы тела и функциональной активности изученных внутренних органов и систем. Клиническое

наблюдение за животными не выявило каких-либо патологических признаков в течение всего периода наблюдений.

Введение ФС не приводило к изменению показателей функционального состояния печени и почек, не оказывало влияния на показатели ориентировочно-исследовательского поведения у крыс в тестах «открытое поле» и «эмоциональная реакция», не оказывало токсического влияния на электрическую активность сердца.

Макроскопическое исследование внутренних органов не выявило каких-либо патологических изменений по сравнению с контролем. При микроскопическом исследовании выявлено, что все изученные органы крыс и кроликов имели обычное строение и не отличались от аналогичных органов контрольных животных. Стенка трахеи и бронхов у крыс и кроликов были без признаков раздражения. Это позволяет заключить, что при указанных путях введения препарат не обладает местно-раздражающим действием. Таким образом, проведенное экспериментальное исследование хронической токсичности ФС показало, что тестируемый препарат при интратрахеальном введении крысам и кроликам в течение 28 дней не оказывает какого-либо токсического действия на функциональное состояние органов и систем организма экспериментальных животных.

## АНАМИРТА КОККУЛОСОВИДНАЯ – ОСОБЕННОСТИ БЕЗОПАСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Загорская В.Л., Терёшина Н.С.**

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова НИИ фармации, Москва*

*Anamirta cocculus* (Linn.) Wight and Arn. (Анамирта коккулюсовидная, кукольван) принадлежит к семейству Menispermaceae (Луносемянниковые). Она широко распространена в Индии в густых лесах, вдоль берегов рек, ручьев, в саванне, на высоте до 400 м, также произрастает в Шри-Ланке, Таиланде, Индонезии, на Филиппинах и в Новой Гвинее. Чаще всего сырье собирают в дикой природе, оно не культивируется. Основным сырьем для применения в медицине являются высушенные плоды с семенами (костянки). Плоды этого растения были известны в Европе по крайней мере с XVI века под названием *Cocculus indicus*, «*Fructus cocculi*».

Семена кукольвана в дозе 0,1-0,2 г вызывают отравление, в дозе 2-3 г смертельны. Отравление семенами Анамирты коккулюсовидной вызывает рвоту, диарею, обильное потоотделение и интоксикацию, вплоть до головокружения, нечеткости зрения и потери сознания. Дыхание и пульс становятся слабым. Смерть наступает или вследствие сбоя дыхания, или вследствие желудочно-кишечных сим-

птомов. Токсическое действие анамирты связано с содержанием пикротоксина, которого в высушенных плодах содержится до 1,5 %. В официальной медицине пикротоксин применяется в качестве противоядия при отравлении барбитуратами и морфином, в очень малых дозах используется как успокоительное средство при шизофрении и эпилепсии и других подобных заболеваниях. Пикротоксин в высоких дозах токсичен, он действует как антагонист  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, стимулирует двигательный центр в продолговатом мозге, особенно дыхательный и блуждающий центры, отвечающих за деятельность сердца и дыхательных органов, кроме того, вызывая раздражение двигательных центров в продолговатом мозге, производит у всех позвоночных чередующиеся эпилептиформные спазмы, с периодическим прекращением движений диафрагмы и замедлением импульса. Пикротоксин возбуждает все отделы ЦНС, однако у спинальных животных судорожный синдром вызывается более высокими дозами яда, более 6 мг/кг.

Плоды анамирты коккулюсовидной широко используются в народной медицине в странах произрастания, а также входят в фармакопеи разных стран, в том числе и гомеопатические фармакопеи Германии, Франции, Индии, США. *Anamirta cocculus* входит в Перечень простых (однокомпонентных) гомеопатических лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации в соответствии с приказом № 335.

Плоды анамирты коккулюсовидной используются в Индии в лечении таких болезней, как бронхит, хронические кожные заболевания, язвы, трихофития, туберкулез, воспаления, грибковые инфекции и головокружения. В гомеопатической практике Индии используется в виде разведений матричной настойки для пациентов с астенией, общей усталостью, чувствительностью к шуму, чувством онемения, иногда для пациентов с психическими проявлениями нервозности, страха, и плохой способностью к запоминанию, рассеянностью. Также экспериментально показано, что спиртовой экстракт обладает антиоксидантным и антимикробным действиями.

*Anamirta cocculus* (*Cocculus*) используется в гомеопатии при широком круге показаний, в том числе: при головокружениях, нарушениях настроения, депрессиях, нервных расстройствах (включая недостаток сна), истощении, церебральном склерозе, болезни движения, тошноте, которая вызывается нарушением нормальной работы вестибулярного аппарата, дисменорее, маточных кровотечениях, тошноте у беременных, невротических и головных болях во время менструаций. Препараты *Cocculus* применяется как вспомогательное средство при бессоннице, нарушениях биоритмов, отсутствии аппетита, болях в пояснице и нижней части спины. Анамирта коккулюсовидная используется как

в моно-, так и комплексных препаратах, назначаемых в основном при укачивании в транспорте, а также различных проявлениях нарушений мозгового кровообращения. Основными гомеопатическими лекарственными формами Анамирты являются гранулы в разведениях D3, C3, C6 и выше, а также капли в разведениях D3, C3, C6 и выше. Используются разведения до тридцатого, чаще всего назначают двенадцатое разведение.

Поскольку сырье Анамирты коккулюсовидной содержит токсический компонент пикротоксин, необходимо назначать препараты анамирты в безопасном диапазоне, обеспечивающем при этом должный терапевтический эффект. Безопасной дозой пикротоксина по литературным данным считается диапазон 0,2-0,3 мг/кг при приеме внутрь для человека. Летальная доза пикротоксина составляет 20 мг. Соответственно, безопасность препарата будет обеспечена, начиная с гомеопатического разведения D3 и выше при соблюдении дозировок. Содержание пикротоксина в разведении D3 составляет 0,15 мг в 100 мл. С другими препаратами отрицательных взаимодействий *Cocculus* не выявлено. Как и при применении других гомеопатических препаратов для *Cocculus* возможны индивидуальные аллергические реакции. Препараты, содержащие гомеопатические разведения анамирты коккулюсовидной, имеют ограничения для применения у детей до 18 лет и не влияют на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Таким образом, анамирта коккулюсовидная является эффективным и перспективным гомеопатическим сырьем для создания новых препаратов и внедрения их на фармацевтический рынок, при правильном назначении и соблюдении безопасных доз препаратов.

## ПОЛУЧЕНИЕ И АНАЛИЗ БИОБЕЗОПАСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, СИНТЕЗИРУЮЩИХ АНТИМИКРОБНЫЙ ПЕПТИД ЦЕКРОПИН Р1

**Захарченко Н.С., Лебедева А.А., Фурс О.В., Шевчук Т.В., Дьяченко О.В., Бурьянов Я.И.**

*Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН*

В настоящее время антимикробные пептиды (АМП) рассматриваются как альтернатива классическим антибиотикам. Антимикробные пептиды отличаются широким спектром действия и к ним не возникает устойчивости у патогенных микроорганизмов. Экспрессия генов АМП в растения открывают перспективы повышения их устойчивости к фитопатогенам и возможность использования растений как биофабрики для получения дорого-

стоящих пептидов. По данным экспериментальных исследований, себестоимость АМП, выделенных из биотехнических растений, в 20-30 раз ниже по сравнению с другими методами их получения (твердофазный синтез, получение из других источников). АМП-лекарственные растения могут приобретать улучшенные фармакологические свойства. Биотехнические растения нового поколения должны отличаться повышенной биобезопасностью и не

содержать селективных маркерных генов устойчивости к антибиотикам и гербицидам, представляющих потенциальную угрозу экологии и здоровью человека. Целью настоящей работы явилось получение биологически безопасных безмаркерных биотехнических растений каланхоэ и табака для фармакологии. В задачу работы входила разработка методологии получения растений-продуцентов антимикробного пептида цекропина P1. Цекропин P1 относится к группе линейных  $\alpha$ -спиральных пептидов, проявляет антимикробную активность против фитопатогенных бактерий (*Erwinia carotovora*, *Pseudomonas syringia*) и грибов (*Sclerotium sclerotiorum*, *Fusarium oxysporum*), а также против патогенных бактерий для человека – *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella taphimurium*.

В работе использовали векторную плазмиду pVM, не содержащую селективного гена неомизин-фосфотрансферазы II (nptII). В качестве источника целевого гена в работе использовали полученную ранее векторную плазмиду pET21d, которая содержит структурную часть искусственного гена цекропина P1 (CP1), кодирующую аминокислотную последовательность зрелой формы цекропина P1. Ген синтезировали заново с помощью ПЦР, используя специфические праймеры и плазмидную ДНК pET21d-CP1. Полученный BamHI-CP1-BglII фрагмент клонировали в вектор pRT103. Кассету 35S-CP1-polyA вырезали из плазмиды pRT103-CP1 с помощью рестриктазы SphI и встраивали в вектор pVM по сайту SphI. Полученную конструкцию переносили в штамм *Agrobacterium tumefaciens* CBE21 и использовали для трансформации растений. Для отбора трансгенных растений использовали метод скрининга антибиотической активности экстрактов и вестерн-блот анализ. Антибактериальную

активность тестируемого экстракта оценивали по размеру радиуса чистой зоны агаризованной среды вокруг лунок, в которые добавлены растительные экстракты, содержащие около 1 мг суммарного белка. Эффективность трансформации составила 25%. Высокая частота трансформации может быть результатом положительного влияния двух новых факторов. Во-первых, отбор трансгенных растений на среде без антибиотиков создает условия для нормального роста и развития растений и для сохранения их эпигенетического статуса без аномального изменения метилирования их генома. Во-вторых, в примененном методе трансформации растений использован сконструированный нами вектор с T-ДНК, укороченной на 2600 п.о., что снижает нежелательный эффект длинных векторных последовательностей на плотность упаковки ДНК в хроматин и, соответственно, на экспрессию целевого гена.

Полученные растения, экспрессирующие синтетический ген цекропина P1, проверяли на устойчивость к некоторым бактериальным и грибным фитопатогенам. Анализ трансгенных растений показал значительное повышение их устойчивости к бактерии *Erwinia carotovora* и *Sclerotinia sclerotiorum* по сравнению с контрольными растениями. Полученные на основе целевого гена цекропина P1 растения могут найти применение в фармакологии и медицине. За счет синтеза в каланхоэ антимикробного пептида цекропина P1 возможно усиление лекарственных свойств этого растения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и образования Российской Федерации (Государственный контракт № 14.607.21.0016, уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проекта) RFMEFI60714X0016).

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНО-ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО МЕТОДА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Зрелова Л.В.<sup>1</sup>, Терёшкина О.И.<sup>1</sup>, Астраханова М.М.<sup>2</sup>**

*1-ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
НИИ фармации,*

*2 – ФГБНУ «ВИЛАР», Москва*

Повышение загрязненности, тяжелыми металлами окружающей среды, определяет необходимость их контроля. Загрязнение лекарственного растительного сырья, вспомогательных веществ и субстанций тяжелыми металлами приводит к их попаданию в готовые лекарственные формы и может вызывать негативные последствия у пациентов. Наиболее распространенным методом анализа для определения в лекарственных препаратах металлов

является атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС) – метод, обладающая высокой чувствительностью и точностью. Однако этот метод требует предварительной пробоподготовки, что может внести определенную ошибку в получаемые результаты. Перспективным направлением является применение рентгено-флуоресцентного (РФС) метода, который позволяет анализировать препараты в жидком, таблетированном и порошкообразном

виде. Достоинством метода является возможность предварительного качественного анализа пробы с целью выявления незаявленных или не ожидаемых компонентов. Нами был использован метод рентгено-флуоресцентного анализа для исследования вспомогательных веществ, лекарственных препаратов и растительного сырья реализуемый с помощью спектрометров отечественного производства серии «Спектроскан» предназначенные для определения содержания любых химических элементов в диапазоне от натрия до урана в различных веществах, находящихся в твердом, жидком или порошкообразном состоянии. Спектрометры построены по кристалл-дифракционной схеме выделения рентгеновского спектра, что позволяет анализировать

многокомпонентные соединения, получая результаты, удовлетворяющие требованиям нормативных документов, регламентирующих точность анализа (ГОСТ, ASTM, ISO). Весь модельный ряд внесен в Государственный реестр средств измерений. Были разработаны условия анализа различных лекарственных форм, растительного сырья, вспомогательных веществ и субстанций методом РФС, а также были проведены сравнительные испытания методов ААС и РФС с положительными результатами. Проведенные исследования могут быть основой для разработки методик анализа с целью включения их в нормативные документы для обеспечения надежного контроля качества лекарственных препаратов и процесса их производства.

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА (ФСК) – ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ, ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Ивашечкова Н.С., Беляев В.В.**

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России*

Понятия «качество», «безопасность» и «эффективность» являются основными показателями, обеспечивающими ценность лекарственного препарата на фармацевтическом рынке. В связи с глобальным развитием фармацевтической отрасли, внедрением правил GMP, повышаются требования к организации управления фармацевтическими предприятиями, и одновременно растет конкуренция. Важным этапом, способствующим успешному внедрению стандартов надлежащей производственной практики GMP, является управление качеством продукции посредством фармацевтической системы качества (ФСК) – комплексного подхода, пришедшего на смену «системе обеспечения качества». ФСК компании является прочным базисом уверенности в высочайшем качестве, эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Целью настоящего исследования является анализ современных подходов обеспечения качества продукции на фармацевтических предприятиях. Объектом исследования служат отечественные и зарубежные нормативные и методические документы по правилам GMP и ФСК.

Наиболее сложными в производстве ЛС являются контроль отклонений, контроль и обеспечение качества ЛС, управление изменениями, а также выработка корректирующих и предупреждающих действий при каждой нештатной ситуации. Чтобы исключить дублирование этих процессов и повысить результативность необходимо формирование системы, охватывающей все элементы.

Создание и внедрение ФСК позволяет разработать технологические процессы, обеспечить кон-

троль со стороны руководства и управлять деятельностью, направленной на постоянное улучшение. ФСК имеет три основные задачи: реализация продукции надлежащего качества; создание и поддержание систематического контроля; непрерывное совершенствование.

Рассматривая нормативно-правовую базу, направленную на создание интегрированных систем, обеспечивающих производство качественных, безопасных и эффективных ЛС, в первую очередь необходимо выделить основополагающие стандарты, к которым относятся: приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. N 916 "Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств" (Правила GMP); Приказ Минпромторга России от 12.12.2013г. № 1997 "Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств"; ISO 9001:2008; Руководство ICHQ8 «Фармацевтическая разработка»; Руководство ICHQ9 «Управление рисками»; Руководство ICHQ10 «Фармацевтическая система качества».

ФСК применяется ко всем стадиям жизненного цикла лекарственных средств, включая стадию фармацевтической разработки, которая не охвачена GMP. Внедрение ФСК на этапе фармацевтической разработки будет способствовать инновациям, постоянному улучшению и усилению взаимосвязи между фармацевтической разработкой и производством.

ФСК должна быть заранее спроектирована с учетом требований разных площадок и разных фаз



жизненного цикла ЛС. Универсальными критериями при проектировании ФСК являются:

1. Определение потребностей и процессов, необходимых для обеспечения деятельности предприятия;
2. Оценка процессов и всех видов деятельности, влияющих на качество;
3. Определение области применения процесса;
4. Создания карт всех процессов и их взаимоотношений с другими процессами для исключения дублирования;
5. Интеграция процессов.

Для получения максимально эффекта от ФСК ее следует четко структурировать для облегчения

общего понимания и последующего применения, учесть особенности каждой стадии жизненного цикла ЛС, спроектировать масштабируемой и переносимой в рамках предприятия, внедрить индикаторы исполнения, контролирующие эффективность ФСК, такие, как жалобы, САРА, управление изменениями.

Таким образом, необходим комплексный подход к разработке системы управления качеством ЛС, благодаря которому возможно обеспечить присутствие на фармацевтическом рынке безопасных и эффективных препаратов, соответствующих ожиданиям потребителей.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ИТ-СИСТЕМЫ В ПОМОЩЬ СПЕЦИАЛИСТУ ДЛЯ АНАЛИЗА БОЛЬШИХ ДАННЫХ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Исакова Ю.А.<sup>1,2</sup>, Бледжянц Г.А.<sup>2,3</sup>, Попов В.В.<sup>1</sup>, Попов А.Н.<sup>2</sup>**  
*1 – НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД», 2 – ЗАО «Соцмедика», 3 – НЦССХ им. Бакулева*

Согласно рекомендациям ВОЗ нормой репортирования спонтанных сообщений о нежелательных реакциях считается 600 сообщений на 1 млн. жителей, то есть около 85 тыс. на страну с населением в 143 млн. человек, как в Российской Федерации. За 2015 год число сообщений о нежелательных реакциях в России составило 25 000, что в 4 раза меньше ожидаемой нормы [<http://mednovelty.ru>]. Главными генераторами спонтанных сообщений являются врачи. Причины низкой активности в следующем:

1) низкая информированность о требованиях и процедуре репортирования сообщений о побочных эффектах лекарственных препаратов: большинство врачей не знают, кто в их учреждении назначен ответственным лицом по фармаконадзору;

2) перегруженность основными задачами, которые врачи выполняют в процессе рутинной клинической практики и которые не без причины считаются более приоритетными и важными: на репортирование сообщений не хватает времени;

3) страх быть уличёнными в совершённых ошибках, в неправильном и нерациональном назначении фармакотерапии, которая повлекла за собой развитие осложнений.

В России создана первая Объединённая база медицинских данных (United Medical Knowledge Base – УМКВ), которая наполняется специалистами из Научных институтов РФ. База знаний создаётся при использовании особых технологий, разработанных резидентом Технопарка «Сколково» компанией «Соцмедика» [[umkb.com](http://umkb.com)]. Во-первых, развёрнутый классификатор медицинских концептов, терминов и их синонимов на русском языке. Преимуществом классификатора является возмож-

ность автоматического формирования концептов на основе знаний в области физиологии и патофизиологии, что позволяет создавать необходимые медицинские термины в процессе использования классификатора в клинической работе. Во-вторых, модуль машинного анализа медицинских текстов – инновационная технология, работающая с медицинскими неструктурированными данными и формализующая их в структуру определённого заданного формата. Данные технологии и база знаний УМКВ протестированы при создании электронной системы поддержки принятия решений по назначению лекарственных препаратов Pharmexpert, которая прошла техническую интеграцию с несколькими медицинскими информационными системами и находится на стадии клинической апробации в ряде лечебно-профилактических учреждений.

Современные информационные технологии могут помочь в первую очередь при выявлении и валидации данных, их первичной обработке перед передачей в единый центр для анализа и оценки. Система при помощи модуля машинного анализа медицинских текстов может «читать» дневниковые записи электронной истории болезни и извлекать из них информацию о жалобах и состоянии пациента. Если появляются данные, похожие на нежелательную реакцию, врачу будет поступать сообщение-напоминание с автоматически заполняемой формой, утверждённой Росздравнадзором, о том, что возможно, это побочный эффект терапии и следует сообщить об этом в регуляторные органы. Данные извлекаются автоматически при помощи модуля машинного анализа медицинских текстов, рассчитывается вероятность связи с применением

препарата. Если уже известна информация о том, какие побочные эффекты при применении данного препарата встречаются, система может производить скрининг целенаправленно по конкретным патологическим признакам. Система может подсказывать врачу: обратить больше внимания на пациента, принимающего препарат из списка дополнительного мониторинга безопасности, утверждённого регуляторными органами. Базы данных из различных учреждений могут быть объединены, произведена первичная сортировка и обработка нежелательных реакций по классам опасности и серьёзности, целевым популяциям, фармакологическим группам препаратов и т.д. На основании собираемых данных о назначениях лекарственных препаратов в ЛПУ может быть рассчитана частота встречаемости

побочного эффекта с учётом общего количества пациентов, которые подверглись воздействию данного препарата, (или пациенто-дней) и количества тех пациентов, у которых развились неблагоприятные последствия при данной фармакотерапии.

Использование вышеописанного подхода к выявлению и обработке данных по безопасности способствует вовлечению врачей в процессы фармаконадзора, увеличению числа спонтанных сообщений, регистрируемых в ЛПУ, повышению уровня доказательности данных, получаемых таким способом (который оценивается очень не высоко и считается малоинформативным). Усиление доказательности данных особенно важно, если мы говорим об орфанных лекарственных препаратах или о редких и очень редких побочных эффектах.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**Какорин П.А, Цукурова В.А, Бобок М.Н.**

*Лаборатория разработки и доклинических исследований лекарственных средств  
НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова*

Целью доклинических исследований лекарственных средств является оценка и доказательство безопасности и эффективности лекарственных средств. Основной задачей проведения доклинических средств является организация и выполнение широкого спектра испытаний разрабатываемых лекарственных средств.

В лаборатории разработки и доклинических исследований лекарственных средств НИИ фармации проводятся исследования безопасности и эффективности лекарственных средств на различных видах экспериментальных животных.

Лабораторные животные специально выращиваются для проведения на них медицинских, ветеринарных и биологических исследований. К традиционным экспериментальным животным относятся белые мыши, белые крысы, различные виды хомяков, морские свинки, кролики.

Мыши, как биологические модели, используются чаще остальных из-за их небольшого размера, невысокой стоимости, лёгкости содержания и высокой скорости размножения. Так как в естественных условиях невозможно найти двух особей с идентичными генами, многие линии лабораторных мышей являются результатом инбридинга. На сегодняшний день, с помощью методов селекции, выведено свыше 200 линий, которые используются как биологические модели самых разнообразных заболеваний [1,2].

Крысы отличаются более крупными размерами, чем мыши, и, в силу, физиологических и поведен-

ческих особенностей используются при широком спектре исследований.

Морские свинки являются классическим объектом для изучения алергогенности лекарственных веществ, а так же проявлений авитаминозов. Они чрезвычайно восприимчивы к возбудителю туберкулеза.

Кролики отличаются высокой плодовитостью, быстрым ростом и развитием, отсутствием сезонности полового цикла. Являются классическим объектом для изучения биодоступности лекарственных средств.

Среди хомяков чаще всего используется сирийский (золотистый) хомяк. Часто используется в экспериментах вместо мышей, крыс и морских свинок. Помимо сирийского хомяка, используется джунгарский хомячок и китайский хомячок. Золотистых хомячков используют прежде всего для воспроизведения инфекционных заболеваний [3].

С марта 2010 г. в России введены в действие Принципы надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009), предусматривающие приведение всех доклинических исследований в соответствие с международными стандартами GLP. Это в свою очередь предполагает унификацию дизайна экспериментов, гармонизацию получаемых результатов и их интерпретацию в рамках требований и стандартов ECVAM, FELASA, OECD, FDA, EPA и др.

Общепризнанно, что исследования с использованием экспериментальных животных должны

проводиться с соблюдением определенных нравственных норм. Требование этичности эксперимента стало обязательным условием проведения экспериментов на животных во всех странах мира [4].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosenthal N, Brown S. "The mouse ascending: perspectives for human-disease models," Nat. Cell Biol, Volume 9, issue 9, pp. 993-9, 2007. PMID 17762889
2. Aitman TJ, et al. «Progress and prospects in rat genetics: a community view» Nature Genetics 40, 516–522 (2008) DOI 10.1038/ng.147
3. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные: Разведение, содержание, использование в эксперименте. – 3 – изд. – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.
4. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В., «Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях», М.:Профиль–2С, 2010–241 с.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТА В ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ

Какорин П. А<sup>1</sup>, Цукурова В. А.<sup>1</sup>, Козин С. В<sup>1</sup>, Савельева К.Р<sup>2</sup>, Андреевичева Т.Ю.<sup>2</sup>, Персанова Л. В<sup>2</sup>.

1 – Лаборатория разработки и доклинических исследований лекарственных средств НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

2 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик».

Главной задачей экспериментальной фармакологии является проведение скрининговых фармакологических исследований с целью определения новых эффективных препаратов, а также механизма их действия на патологический процесс в модельных экспериментах на животных. Цель исследования – подбор эффективной концентрации токоферола ацетата в дерматологической мази (0,2% или 0,4%). Исследование выполнялось в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»[1].

В качестве препарата сравнения выбран препарат «Ретиноевая мазь» производства ЗАО «Ретиноиды» (Москва, Россия), содержащий 0,1 г изотретиноина в составе 100 г мази. Скрининговые исследования состава мази с токоферола ацетатом изучали на 30 аутбредных белых крысах-самцах и 30 морских свинок-самцах, из которых 6 животных составляли интактную группу. Модель линейной раны осуществляли в соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», часть первая, ред. М. 2012 г.[2]. Рана представляла собой продольный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки по средней линии спины. После выполнения разреза края раны сближали, накладывая по 3 шва на равном расстоянии друг от друга. После извлечения из тубы исследуемые образцы наносили на кожу животных, свободную от волосяного покрова (предварительно подготовленную), в дозе лекарственного средства: 1,0 г на животное, в течение 8 дней. Влияние исследуемых препаратов на динамику регенерационного процесса при заживлении

экспериментальной линейной раны оценивали визуально.

У животных группы «Контроль» (не получали ни один из препаратов) заживление происходило от концов линейной раны к центру. К концу периода наблюдения (на 8-й день) длина незажившей раны сократилась, однако у ряда животных была отмечена картина нагноения. У животных группы «Референсный препарат», получавших препарат сравнения («Ретиноевая мазь»), на первом этапе заживления раны процесс практически не отличался от контрольной группы: рана так же заживала от краёв к центру, однако на 8-й день эксперимента наблюдалась более полная картина заживления, чем в «Контроле», и практически отсутствовали признаки нагноения. Процесс ранозаживления у животных группы «Мазевая основа» практически совпал с таковым у контрольных животных, однако были отмечены менее выраженные признаки нагноения ран. К 8-му дню эксперимента у животных группы «0,2% токоферола ацетата» прослеживалось явное ускорение репарационного процесса по сравнению с группой «Контроль» и группой «Референсный препарат». Вместе с тем, у некоторых животных были отмечены остаточные признаки нагноения ран. У крыс и морских свинок группы «0,4% токоферола ацетата» уже на 3-й день моделирования линейной кожной раны наблюдались наиболее выраженные признаки процесса заживления раневой поверхности по сравнению с остальными группами. К 8-му дню эксперимента животные этой группы демонстрировали максимальный прогресс в репарационном процессе и минимальные признаки воспаления при полном отсутствии явлений нагноения раны.

В результате проведенных исследований выявлено достоверное ранозаживляющее действие лекарственного средства «Дерматологическая мазь с токоферола ацетатом 0,4%». Это проявилось в ускорении репарационных процессов при лечении на модели экспериментальной линейной раны, в повышении прочности раневого рубца, оптимизации гисто-морфологической картины в области раневого рубца.

## ОЦЕНКА ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЖИРНОГО МАСЛА ИЗ СЕМЯН АМАРАНТА ПЕЧАЛЬНОГО

**Коренская И.М., Сулин В.Ю., Постыка А.Н., Бузлама А.В., Измалкова И.Е.**  
*Воронежский государственный университет, фармацевтический факультет*

Растения рода *Amarantus* вызывают большой интерес как потенциальный источник биологически активных веществ, в частности жирного масла [1]. В семенах растения содержится ценнейшее жирное масло, содержащее тритерпеновое соединение – сквален (до 8%), около 72% полиненасыщенных жирных кислот, в том числе 52% линолевой и линоленовой, витамина Е в редкой форме токотриена [2].

Целью данной работы было изучение острой и хронической токсичности жирного масла из семян амаранта печального, полученного по оригинальной технологии, разработанной в ВГУ путем избирательной экстракции амарантового масла неполярными и полярными растворителями (гексаном и этиловым спиртом) [3].

Доклинические исследования фармакологической активности жирного масла проводили согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [4].

Экспериментальных животных содержали в стандартных условиях вивария, со свободным доступом к воде и сбалансированному гранулированному комбикорму. При проведении исследований по оценке токсичности соблюдали нормы и правила по гуманному обращению с лабораторными животными.

Острую токсичность амарантового масла определяли при однократном его введении в желудок через зонд. Эксперименты проведены на 40 половозрелых белых беспородных крысах обоего пола, массой 200-220 г. Контрольной группе, вводили через зонд в желудок воду очищенную в объеме, равном 6 мл. Опытным группам вводили масло из семян амаранта в дозах 10 мл/кг (2 мл/200 г массы тела крысы), 20 мл/кг (4 мл/200 г массы тела крысы) и 30 мл/кг (6 мл/200 г массы тела крысы) соответственно. Продолжительность наблюдения

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» М. Стандартиформ, 2010 г; 2. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под ред. А.Н. Миронова часть первая, изд. «Гриф и К» М. 2012 г.

за животными составила 14 суток, в первые 24 часа животные находились под непрерывным наблюдением. Целью наблюдений являлось так же определение возможной гибели животных, ее сроки и клиническая картина смерти.

Хроническую токсичность масла амаранта определяли при его введении в желудок через зонд ежедневно, один раз в день на протяжении 3 месяцев. Исследования проведены на 30 половозрелых белых беспородных крысах-самцах, массой 200-220г Контрольным животным вводили – воду очищенную в эквивалентном объеме, равном 2 мл/200 г. Опытным животным масло амаранта в дозах 0,5 мл/кг и 10 мл/кг (ЕД50 предполагается равной 5,0 мл/кг). По окончании эксперимента проводили патологоанатомический анализ состояния внутренних органов, осуществляли забор крови у экспериментальных животных.

При исследовании острой токсичности на фоне введения амарантового масла во всех изучаемых дозах при наблюдении в течение первых суток и в последующие 14 дней не выявлено существенного влияния на животных.

При определении хронической токсичности проведены патологоанатомические исследования внутренних органов экспериментальных животных, при этом не обнаружено каких-либо значимых специфических патологических изменений.

Общий анализ крови экспериментальных животных показал, что основные гематологические характеристики крови существенно не изменялись, не имели достоверных различий с показателями контрольной группы и соответствовали значениям нормы для здоровых животных.

По результатам исследований некоторых основных биохимических показателей крови и сыворотки крови не выявлено статистически достоверных различий по следующим показателям: содержание общего белка, общих липидов, мочевины, АлАТ,

АсАТ и ЩФ, а так же содержанию макроэлементов кальция, фосфора и натрия.

Таким образом, масло из семян амаранта при однократном введении в желудок крысам является достаточно безопасным и может быть отнесено к IV классу токсичных веществ по классификации К.К. Сидорова (1977) — вещества безопасные. При изучении хронической токсичности при 90-дневном пероральном применении выявлено отсутствие общетоксических и специфических отрицательных органотропных эффектов.

1. Гинс, В.К. Изучение зернового амаранта в Китае / В.К. Гинс, И.В. Титова, Н.Ф. Кононков // IV междуна. Симпозиум «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования», 20-24 июня 2001., М.: Изд-во Росс. Унив. Дружбы народов — т. 1. — с. 131-140.

2. Макеев, А.М. Амарантовое масло — уникальное природное лекарственное средство. / А.М. Макеев, И.М. Коренская, А.А. Кунин и др. // IV международный симпозиум «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования». — М.: Пушкино. — 2001. — С. 255-265.
3. Макеев, А.М. Способ получения масла из семян амаранта // А.М.Макеев, И.С. Суровцев, М.М. Левачев и др. // Патент №2080360, приоритет от 22.12.1994.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / сост. : Е.В. Арзамасцев [и др.] ; под общ. ред. Р.У. Хабриева. — М. : ОАО «Изд-во «Медицина». — 2005. — 832с.
5. Изомеров, Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии / Н.Ф. Изомеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров. — М. : Медицина, 1977. — 190 с.

## МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ И МИНИМИЗАЦИЯ РИСКОВ В ПРОЦЕССЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Корнеева Н.И.**

*Ассоциация международных фармацевтических производителей,  
Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция)*

Безопасность новых лекарственных препаратов (ЛП) тщательно изучается и контролируется на всех этапах разработки. При проведении клинических исследований (КИ) около 17-30% неудач связаны с вопросами недостаточной безопасности препарата. На доклиническом этапе эти цифры еще выше. Поэтому для компании-разработчика важно как можно раньше выявить неперспективные молекулы и прекратить их дальнейшее изучение.

Определение токсичности и безопасности начинается с создания молекулы. В настоящее время на самых ранних стадиях широко используются методы *in silico* — прогнозирование свойств препарата, в т.ч. токсических, на основании структуры молекулы. На этапах *in vivo* и *in vitro* стремятся чаще использовать материалы человека (клеточные, тканевые, органные) — с тем, чтобы результаты, полученные на доклиническом этапе, могли быть с большей степенью достоверности перенесены на человека. Активно изучаются трансляционные биомаркеры по безопасности.

В ходе КИ с участием человека все данные по безопасности тщательно собираются, анализируются, определяется их статистическая значимость, затем оценивается медицинская значимость и выявляются сигналы по безопасности. Сигналы переводятся в риски, и при необходимости разрабатываются меры по их минимизации. В настоящее время определяется не просто возможный вред от применения ЛП, а соотношение ожидаемой пользы к возможному

риску. На этапе разработки данная задача является особенно трудной, т.к. еще нет доказанной эффективности препарата, т.е. его пользы.

Еще на ранних этапах КИ компания разрабатывает план анализа данных по безопасности и начинает создавать план по фармаконадзору (который описывает выявленные риски) и план управления рисками (который включает в себя план по фармаконадзору, а также меры по управлению и минимизации рисков).

Компания предоставляет срочные и периодические отчеты по безопасности разрабатываемого препарата исследователям, уполномоченным органам и в комитеты по этике.

В ходе КИ все участники процесса несут ответственность за контроль безопасности. В последнее время компании, академические институты и уполномоченные органы все больше сотрудничают по вопросам безопасности, объединяя ресурсы, знания и технологии: создаются общие банки биобразцов, разрабатываются общие базы и методы для оценки безопасности (eDISH, LiverTox), консорциумы (Cardiac Safety Research Consortium, Liver Safety Research Consortium).

При проведении КИ все данные по безопасности собираются и анализируются. Все нежелательные явления кодируются с помощью специальных словарей медицинских терминов (например, MedRA) — и на основании статистических различий в группах лечения делаются выводы по возможному

нежелательным эффектам ЛП, которые потом переносятся в инструкцию по медицинскому применению. Анализируются и сравниваются по группам также лабораторные данные и результаты других обследований. Крайне важно всегда сочетать статистические методы с клинической оценкой данных. Вместе с тем, следует учитывать, что КИ имеют определенные ограничения и могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты по нежелательным эффектам.

При выявлении рисков компании принимают меры по их управлению, включая дополнительные до- и клинические исследования, изучение взаимодействий, сохранение биообразцов для возможных последующих анализов, изучение нежелательных явлений особого интереса, рассмотрение возможных ошибок применения препарата, изучения влияния полиморфизма генов на токсичность

ЛП (примеры успешного применения фармакогенетического тестирования в клинике: абакавир, карбамазепин варфарин). При выявлении проблем в отношении безопасности вносятся изменения в протокол и другие документы по исследованию или прекращается КИ / программа разработки.

В связи с новыми технологиями в фармацевтической отрасли, новыми методологиями в КИ необходимо адаптировать подходы компаний и уполномоченных органов к вопросам изучения безопасности. Один из таких примеров – это предложение новой концепции оценки влияния ЛП на интервал QT.

После регистрации и выхода ЛП на рынок сбор и анализ всех данных по безопасности продолжается, что позволяет расширять знания о ЛП и обеспечивать адекватный контроль соотношения пользы и риска на пострегистрационном этапе.

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ПЕТРОЛЕУМНОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Кривда Я.В., Сологова С.С., Стреляева А.В., Рожнова С.А., Бабажанов А.С.

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва;*

*Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Пирогова,*

*Минздрава России, Москва;*

*Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан*

С давних времен известны целебные свойства пижмы. Вот уже на протяжении многих лет это растение используется в аллопатии, гомеопатии и народной медицине. Извлечения из пижмы успешно используются для лечения гельминтозов в ветеринарии [1,2]. Ряд современных авторов предлагает биологический подход к лечению одного из самых тяжелых гельминтозов эхинококкоза, где используются извлечения из различного лекарственного растительного сырья, в том числе и из пижмы [3,4,5,6].

Фармакопейным сырьем являются высушенные цветки пижмы. Однако гомеопатия предлагает использовать свежую траву пижмы обыкновенной.

Объектом исследования явилось свежее сырье – трава пижмы обыкновенной. Петролеумное извлечение готовили по известной методике. [7,8].

Целью данной работы является изучение противоаскаридозной активности, острой и хронической токсичности петролеумного экстракта из травы пижмы обыкновенной.

При изучении острой токсичности петролеумных экстрактов использовано 50 самок и 50 самцов аутбредных белых мышей с живой массой 20–22 г и такое же количество аутбредных белых крыс с живой массой 190–210 г. На таком же количестве мышей и крыс изучена хроническая токсичность препарата. Животные были разделены на 5 групп по 10 мышей

(5 самок и 5 самцов). Первая группа являлась контрольной, остальные группы получали петролеумное извлечение в возрастающих дозах.

Летальных доз установить не удалось, так как ни в одной группе не было павших животных, однако в ряде случаев при высоких дозах наблюдалось токсическое действие в виде выраженной диареи, потливости, гиперактивности подопытных животных.

На 20 бреллерных цыплятах было изучено антигельминтное действие петролеумного извлечения из цветков пижмы. Цыплята спонтанно были заражены аскаридозом. Из 10 цыплят, которые получали препарат в дозе 100 мг/кг веса, 8 полностью освободились от гельминтов.

Таким образом, петролеумное извлечение травы пижмы обыкновенной обладает антигельминтными свойствами и низкой токсичностью.

1. Аль Джомма Р., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Садыков В.М., Вахидова А.М Новые препараты из растительного сырья для лечения гельминтозов животных // Ветеринарный врач , 2015. – №5 – С.14
2. Гостищев В.К., Стреляева А.В., Чебышев Н.В. Биологический подход к хирургическому лечению эхинококкоза печени // Анналы хирургии., 1998. – № 6. – С. 45.
3. Назыров Ф.Г., Сабилов Б.У., Стреляева А., Маленков А., Чебышев Н.В., Самылина И.А. Эхинококкоз орга-

- нов брюшной полости и редких локализаций Москва, 2004, 450 с.
4. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Самылина И.А., Садыков В.М., Коваленко Т.Ф., Погосов А.Г. Способ получения препарата чеблин, обладающего противоаскаридным действием патент на изобретение RUS 2136304 01.04.1998
  5. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Садыков В.М., Самылина И.А., Коваленко Ф.П. Способ получения средства для лечения ларвального и стробилярного эхинококкозов "чеблин СК-1" патент на изобретение RUS 2136303 01.04. 1998
  6. Шамсиев Ж.А., Свистунов А.А., Вахидова А.М., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Шамсиев А.М., Чебышев Н.В., Ашурупов А.А. Эхинококкоз и пециломикоз легких. Самарканд, 2015, 797с.
  7. Щеглова Т.А., Курилов Д.В., Стреляева А.В. Изучение химического состава и антиоксидантной активности матричной настойки из листьев шалфея лекарственного //Фармация, 2012. – № 3. – С. 27-30
  8. Стреляева А.В. и др. Сравнительное изучение физико-химических свойств и компонентного состава петролеума из нефти различных месторождений //Фармация, 2011. – № 8. – С. 22-25

## ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ФАРМАКОНАДЗОРА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Крючков Д.В.<sup>1</sup> Сименив С.Я.<sup>2</sup>**

*1 – ООО «Экс севен ресеч» (X7 Research Co. Ltd), Санкт-Петербург*

*2 – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва*

На основании Распоряжения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29 декабря 2015 г. N 185 с 01 января 2016 г. вступили в силу «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза», разработанные интернациональной группой специалистов, состоящей из представителей регуляторных органов государств-членов ЕАЭС и представителей заинтересованных сторон на основании международного стандарта Good Pharmacovigilance practices (GVP), что в дальнейшем может привести к гармонизации систем фармаконадзора в мировом масштабе.

Согласно надлежащей практики фармаконадзора (НПФ) ЕАЭС мероприятия по изучению профиля безопасности лекарственного препарата могут быть разделены на предрегистрационные и пострегистративные. К предрегистративным мероприятиям относят комплекс действий, выполняющихся при проведении клинических исследований I-III фазы.

Основным документом, регламентирующим деятельность всех должностных лиц, участвующих в

процессе сбора и дальнейшей циркуляции информации по безопасности при проведении конкретного клинического исследования, является План по мониторингу безопасности (Safety Plan).

При этом значительную часть данного документа занимает описание взаимодействий между сотрудниками различных отделов, начиная с момента планирования клинического исследования, до окончания клинического этапа и формирования итогового отчета о клиническом исследовании.

На данный момент в сфере осуществления фармаконадзора наиболее актуальными остаются вопросы подготовки квалифицированных кадров. Удовлетворить растущий спрос на специалистов в области фармаконадзора призваны как активно развивающиеся образовательные программы на базе контрактно-исследовательских организаций и фармацевтических компаний, так и обучение в виде постдипломного образования в ВУЗах медицинского и фармацевтического профиля.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ-БИОАНАЛОГОВ ЭНОКСАПАРИНА НАТРИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИ-ЦА АКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ IN VIVO

**Маргаева Б.Ю.**

*ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
НИИ фармации*

Эноксапарин натрия входит в список стратегически значимых ЛП, его производство должно быть налажено в РФ. Для этого должны быть проведены

сравнительные исследования разрабатываемого препарата для качественной оценки взаимозаменяемости соответствующего биоаналога. Один из

важных этапов исследования, для получения полного заключения о взаимозаменяемости изучаемых лекарственных средств, является проведение сравнительного анализа анти-IIa активности эноксапарина натрия в условиях *in vivo*.

Для анализа были взяты образцы плазмы кроликов, после введенных по схеме изучаемых препаратов-биоаналогов оригинального и российского производства. В качестве действующего вещества оба препарата содержали эноксапарин натрия.

Определение анти-IIa активности препаратов низкомолекулярного гепарина (эноксапарина натрия) в плазме кроликов (в условиях *in vivo*) осуществлялось оптическим методом с помощью готовых наборов реагентов для определения анти-IIa активности «ACTICHROME Heparin». Набор предназначен для хромогенного амидолитического определения анти-IIa активности нефракционированного высокомолекулярного гепарина в плазме крови.

В качестве основного оборудования для снятия оптической плотности испытуемых растворов был использован УФ-спектрофотометр ПЭ-5400УФ.

Сравнительного анализ анти-IIa активности в условиях *in vivo* проходил в два этапа: аналитический, с построением калибровочных графиков, и фармакокинетический. В рамках аналитического цикла готовили разведения образцов плазмы кроликов и калибровочных стандартов гепарина, после измеряли оптическую плотность образцов на спектрофотометре при длине волны 405 нм. Используя калибровочный график и значение оптической плотности исследуемого образца определяли активность эноксапарина натрия в анти-IIa единицах. Результаты проведения аналитической части анти-IIa активности эноксапарина, были в дальнейшем использованы для проведения фармакокинетического этапа и обработки результатов исследования.

Характер фармакокинетических кривых, полученных после введения препаратов Эноксапарин натрия российского (Т) и оригинального (R), в целом сходен, причем индивидуальная вариабельность значений активностей эноксапарина натрия в обоих случаях примерно одинакова. Интервальные значения отношений относительной степени всасывания эноксапарина натрия ( $f^*$ ) и максимальных значений активностей эноксапарина натрия ( $f^{**}$ ) после введения исследуемого препарата и препарата сравнения незначительно отличались от единицы ( $f^* = 0,907 - 1,102$   $f^{**} = 0,942 - 1,216$ ) и укладывались в норму. Коэффициенты вариабельности (общая

вариация, CV, %) параметров биоэквивалентности составили 16,67 %, 21,85 % и 22,96 %, соответственно. Таким образом, в соответствии с Методическими указаниями «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», 2008 г., фармакокинетика исследуемых препаратов эквивалентна (для анти-IIa активности).

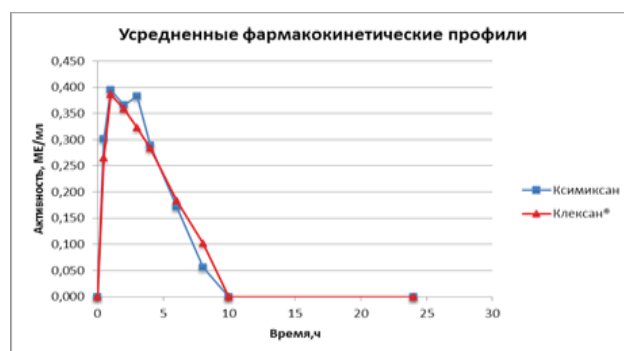


Рисунок 1. Средние фармакокинетические профили сравниваемых препаратов-биоаналогов (анти-IIa активность, линейная шкала)

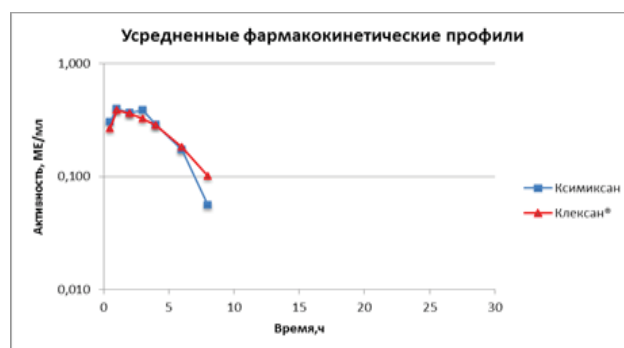


Рисунок 2. Средние фармакокинетические профили сравниваемых препаратов-биоаналогов (анти-IIa активность, полулогарифмическая шкала)

Поскольку характер фармакокинетических кривых, полученных после введения исследуемого и референтного препаратов, в целом сходен, причем индивидуальная вариабельность значений активностей эноксапарина натрия примерно одинакова, то можно сделать заключение, что по результатам доклинического сравнительного фармакокинетического исследования лекарственных средств исследуемого и референтного эноксапарина натрия, их фармакокинетика была признана эквивалентной по анти-IIa активности эноксапарина натрия.



## ПЕРВЫЕ ШАГИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ИННОВАЦИОННОГО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА ТИОЗОНИД В ИССЛЕДОВАНИЯХ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Меньшикова Л.А.<sup>1</sup>, Савченко А.Ю.<sup>2</sup>

1 – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

НИИ фармации

2 – ФГБУН НЦБМТ ФМБА России

Инновационный противотуберкулезный препарат Тиозонид был разработан фармацевтической компанией ЗАО «Фарм-Синтез» (г. Москва). Химическая структура тиозонида представляет собой – {1R,2S + 1S,2R}-1-(6-бром-2-хлорхинолин-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол, структурная формула тиозонида представлена на Рисунке 1:

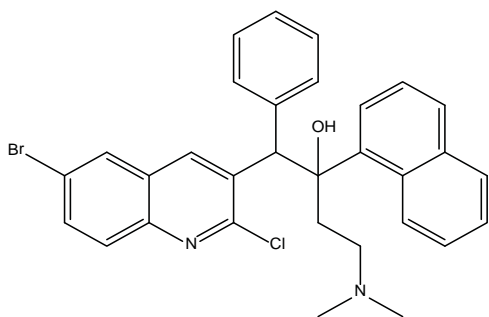


Рисунок 1. Структурная формула тиозонида ({1R,2S + 1S,2R}-1-(6-Бром-2-хлор-хинолин-3-ил)-4-диметиламино-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол)

Доклинические исследования *in vitro* показали, что тиозонид обладает антимикобактериальным эффектом, сравнимым с ингибирующим действием изониазида и рифампицина. По результатам исследований *in vivo* было определено, что продолжительность жизни экспериментальных животных, получавших монотерапию препаратом Тиозонид, не отличалась от продолжительности жизни животных, получавших изониазид и рифампицин. Совместная терапия тиозонидом с этионамидом и тиозонидом с пиперазином привела к достоверному увеличению продолжительности жизни экспериментальных животных этих групп по сравнению с монотерапией пиперазином и этионамидом. В двух сериях эксперимента острой токсичности на мышах препарат относится к IV классу опасности (в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76) [1]. После внутрижелудочного введения животным (мини-свиньи светлогорской популяции) кинетика препарата характеризуется быстрым поступлением Тиозонида в системный кровоток и длительной циркуляцией в нем (до 48 и более часов). Максимальная концентрация в сыворотке крови животных после внутрижелудочного введения в разных

дозах составила в среднем  $31,7 \pm 6,0$  нг/мл (для дозы 100 мг),  $118,7 \pm 62,0$  нг/мл (для дозы 200 мг) и  $1043,3 \pm 66,1$  нг/мл (для дозы 400 мг) и достигалась в диапазоне 1-8 часов [2,3].

На основании результатов доклинических исследований в соответствии с основополагающими этическими принципами, заложенными Хельсинкской Декларацией ВМА и отраженными в национальном стандарте Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика», Good Clinical Practice (GCP) [4], действующих нормативных требованиях проводили одноцентровое проспективное нерандомизированное клиническое исследование I фазы препарата Тиозонид, капсулы 100 мг с последовательным включением добровольцев с эскалацией дозы. В ходе исследования оценивали безопасность, переносимость, а также устанавливали фармакокинетический профиль исследуемого препарата, впервые применяющегося у человека. В исследовании принимали участие 4 группы здоровых добровольцев (по 10 добровольцев в каждой группе), которые принимали перорально препарат в дозах 25 мг 200, 400 и 600 мг (по 2, 4 и 6 капсул по 100 мг) соответственно.

Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) тиозонида составила  $70 \pm 8$  нг/мл;  $522 \pm 94$  нг/мл;  $892 \pm 131$  нг/мл;  $1359 \pm 193$  нг/мл для дозировок 25 мг, 200 мг, 400 мг и 600 мг, соответственно. Разброс значений коэффициента вариации (CV) для основных фармакокинетических параметров являлся умеренным (не превышает 38 %). Значения площади под фармакокинетической кривой (AUC<sub>0-168</sub>) тиозонида составили  $1267 \pm 265$  нг\*ч/мл;  $10508 \pm 2108$  нг\*ч/мл;  $16760 \pm 1713$  нг\*ч/мл;  $25231 \pm 1862$  нг\*ч/мл для дозировок 25 мг, 200 мг, 400 мг и 600 мг, соответственно. Фармакокинетика в диапазоне доз 25 мг – 600 мг является линейной по C<sub>max</sub> и по AUC<sub>0-168</sub> ( $r^2 > 0,99$ ). Было установлено, что тиозонид постепенно всасывался в системный кровоток при пероральном приеме (T<sub>max</sub> около 6 часов). Период полувыведения составил 25 часов, что показывает медленное выведение препарата из плазмы крови.

Полученные данные демонстрируют хорошую переносимость препарата Тиозонид, капсулы 100 мг, препарат обладает хорошим профилем безопасности, возможный режим дозирования препарата 1-2 раза в сутки. Клиническое исследование переходит в Фазу II.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочарова И. В., Буренков М. С., Лепеха Л. Н., Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н., Демихова О. В. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид / Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 46-50. 2. Исследование фармакокинетики препарата «Тиозонид» (производства ЗАО «Фарм-Синтез») при однократном пероральном введении на мини-свиньях. Научный центр биомедицинских технологий РАМН, 2010.
3. Капанадзе Г.Д. Биологические и зоотехнические особенности светлогорских мини-свиней, их совершенствование и рациональное использование: автореф. дис. д. биол. н.: 06.02.10 / Капанадзе Гия Джималиевич. – М., 2011. – 47.
4. ГОСТ Р-52379-2005 Принципы надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice (GCP)). – М.: Стандартинформ, 2005. – 33 с.

## ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК

Мельник Е.В.<sup>1</sup>, Смирнов В.В.<sup>1,2</sup>, Раменская Г.В.<sup>1</sup>

1-ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
2 -ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России

Существует ряд заболеваний, – онкологические заболевания, вирусные инфекции, генетические и метаболические нарушения, патогенез которых во многом обусловлен и зависит от экспрессии определенных генов. Поэтому вмешательство на клеточном уровне в генетический аппарат клетки является перспективным направлением современной медицины. С этой целью предполагается использовать препараты на основе малых интерферирующих РНК (small interfering RNA, siRNA). siRNA представляют собой двуцепочечные молекулы РНК, состоящие из 21-25 пар азотистых оснований. После поступления в ядро siRNA вызывает расщепление комплементарной последовательности матричной РНК (мРНК), включаясь в состав РНК-белкового комплекса RISC (RNA-induced silencing complex) в виде одноцепочечного фрагмента («направляющая цепь»). Таким образом, прерывается синтез определенного белка.

При создании препаратов на основе siRNA большое внимание уделяется повышению стабильности молекул, а также разработке вещества-носителя для доставки siRNA к клеткам-мишеням при системном введении. siRNA обладают коротким периодом полувыведения из плазмы крови в условиях *in vivo* (менее 10 минут) из-за высокой чувствительности к нуклеазам сыворотки крови, что обуславливает низкую биодоступность siRNA. Помимо этого, немодифицированные siRNA могут вызвать иммунный ответ, стимулируя выработку цитокинов. Введение химических модификаций позволяет увеличить стабильность, устойчивость к действию нуклеаз и уменьшить иммуногенность siRNA; однако такие молекулы все равно имеют короткий период полувыведения из-за гломерулярной фильтрации. Химические модификации siRNA включают в себя изменения в структуре сахара, фосфатного осто-

ва или азотистого основания. Наиболее часто используются замена фосфодиэфирного скелета на фосфотиоатный и введение 2'-О-метил, 2'-фтор и 2'-О-метоксиэтил модификаций.

Другой не менее важной проблемой разработки препаратов на основе siRNA является их таргетная доставка к клеткам-мишеням. Вирусные векторы мало применяются для таргетной доставки siRNA из-за высокой цитотоксичности, онкогенности и иммуногенности. В настоящее время в качестве носителя при разработке препаратов на основе siRNA наиболее часто используются липосомы, полиплексы, липоплексы, дендридные пептиды, полимерные мицеллы и наночастицы. Каждый из перечисленных методов доставки обладает как положительными характеристиками, так и отрицательными.

Липоплексы, то есть электростатические комплексы между положительно заряженными липидами и отрицательно заряженными siRNA, в большинстве случаев обладают высокой эффективностью трансфекции. Однако большую трудность при их использовании представляют низкая стабильность *in vivo* и повышенная иммуногенность.

Полиплексы, то есть комплексы между катионными полимерами и siRNA, просты для изготовления, стабильны *in vivo* и нейтрализуют высокий отрицательный заряд siRNA. Близкими по свойствам к полиплексам являются полимерные мицеллы, которые образуются путем самосборки амфифильных кополимеров в присутствии катионных полимеров или липидов. Однако такие полимерные мицеллы и липоплексы часто не подвержены биологическому разложению и обладают цитотоксичностью после выхода siRNA из-за высокой плотности заряда.

В настоящее время лучше всего в качестве молекул-носителей проявили себя липосомы или ли-

пидные наночастицы, в которых молекула siRNA находится в водной среде ядра, окруженного двухслойной мембраной. Как и в случае липоплексов, большую трудность для липосомальной доставки siRNA представляет потенциальная токсичность липидов, которая в основном зависит от вида липидов и соотношения липид-siRNA. Поэтому для снижения токсических эффектов и повышения эффективности трансфекции предпринимаются попытки модифицировать катионные липиды, подходящие для доставки siRNA.

Помимо прочего, липидные наночастицы быстро накапливаются в печени из-за короткого периода циркуляции в крови и быстрого захватывания клетками системы мононуклеарных фагоцитов, что затрудняет использование таких частиц для таргетной доставки siRNA к другим мишеням помимо печени. Для решения данной проблемы поверхность

наночастиц покрывают цепочками полиэтиленгликоля, что позволяет снизить неспецифическое взаимодействие между положительно заряженными наночастицами и отрицательно заряженными компонентами сыворотки крови и, таким образом, избежать агрегации и быстрого выведения из кровообращения клетками системы мононуклеарных фагоцитов. С другой стороны, цепочки полиэтиленгликоля могут уменьшить клеточный захват siRNA путем эндоцитоза и эндосомальное высвобождение.

Таким образом, дальнейшее развитие терапии на основе siRNA в основном зависит от разработки эффективных и безопасных веществ-носителей для таргетной доставки молекул. В настоящее время более 20 препаратов, основанных на siRNA, проходят клинические исследования, несколько из них находятся на 3 стадии клинических исследований.

## ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНОЛ-ГЛИКОЗИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.О. Немцев<sup>1</sup>, И.В.Смирнов<sup>1</sup>, И.В.Гравель<sup>3</sup>, Т.О. Мурашко<sup>1</sup>, А.А.Иванов<sup>2</sup>,  
П.С. Постников<sup>2</sup>, А.А.Бондарев<sup>1</sup>

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение ВПО Алтайский государственный университет  
НИИ Биологической медицины

2 – Национальный исследовательский Томский политехнический университет  
Кафедра биотехнологии и органической химии

3 – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

НПВС занимают лидирующие позиции по объемам потребления в мире. Патогенез подавляющего большинства заболеваний включает в себя воспалительный компонент, ухудшающий качество жизни пациента. Более 30 миллионов людей в мире ежедневно применяют НПВС, при этом 40% из них старше 60 лет.

Длительное применение данных средств несет в себе множество осложнений. Среди основных лидирует патология ЖКТ, чаще связанная с язвенными дефектами, протекающими клинически бессимптомно, вплоть до прободения стенки желудка. Нами ведется разработка НПВС с выраженным терапевтическим и минимальным побочным эффектом.

Цель работы – сравнить ulcerогенную активность 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозида и натриевой соли 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида с современными препаратами из данной группы лекарственных средств.

Биологическое исследование проводили на 60 крысах линии Wistar средней массой 150-200 г. Животные были разделены на 6 групп, имеющих отклонение от средней массы в группе не более  $\pm 5$  г. I группа получала 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид, II – группа натриевую соль

4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозида, III группа – индометацин, IV группа – ацетилсалициловую кислоту, V группа – нимесулид, VI группа получала диклофенак-натрия, VII группа – интактная.

Согласно Руководству по доклиническим исследованиям дозы были выбраны следующим образом: ацетилсалициловая кислота в дозе 49 мг/кг (0,2 ЛД<sub>50</sub>), остальные препараты вводили в эквивалентном количестве [2]. Исключением является индометацин, который применяли в дозе 5 мг/кг (ЛД<sub>50</sub>=15 мг/кг). Степень повреждения желудка оценивали по 4-х бальной шкале согласно Руководству по доклиническим исследованиям под ред. А.Н. Миронова. По результатам оценки определяют УД<sub>50</sub> – дозу исследуемого вещества, вызывающую ulcerогенный эффект, соответствующий 2 баллам. Индекс Паулса (ИП) определяли, как интегральный показатель количества деструкций. Результаты экспериментальных исследований обрабатывали статистическим методом с использованием критерия Манна-Уитни. Разница сравниваемых средних считалась достоверной, если показатель достоверности (P) был меньше 0,05.

Макроскопический анализ биоптатов желудков крыс в интактной группе показал отсутствие изменений: слизистая оболочка желудка не гиперемиро-

вана, складки не утолщены, кровоизлияний и других поражений не выявлено. В группе, получавшей ацетилсалициловую кислоту, было выявлено, что слизистая оболочка резко гиперемирована, складки утолщены, имеются мелкоочечные кровоизлияния, эрозии и язвы. Так же в 40% случаев были обнаружены признаки внутрижелудочного кровотечения ИП=3,56 УД50=35 мг/кг. Схожие результаты были получены и в других группах с применением нимесулида и индометацина ИП=0,88 УД50 = 60 мг/кг и ИП=1,53 УД50=6,25 мг/кг, соответственно. Внутрижелудочное введение диклофенак-натрия в эквимолярной дозе вызвало резкую гиперемию слизистой оболочки желудка, были выявлены кро-

воизлияния, эрозии, крупные полосовидные язвы ИП=5,4 УД50=32 мг/кг. Изменения, вызванные пероральным введением 4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид и натриевой соли 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозид, заключались лишь в гиперемии, участки эрозии были в единичных случаях ИП=0 УД50=85,48 мг/кг и ИП=0,01 УД50=223 мг/кг, соответственно.

4-карбометоксифенил-о-D-глюкопиранозид и натриевая соль 4-карбоксифенил-о-D-глюкопиранозид являются препаратами с низкой ульцерогенной активностью и являются перспективными для дальнейшей разработки новых лекарственных средств.

## ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПЕТРОЛЕУМНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ТРАВЫ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ

**Поклонская А.А., Сологова С.С., Рожнова С.А., Бабажанов А.С.**  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,

Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Пирогова, Минздрава России, Москва

Петролеумные извлечения из лекарственного растительного сырья предлагается использовать в ветеринарии в качестве выраженных антигельминтных препаратов с низкой токсичностью [1,2,3]. Ряд авторов предлагает патенты и монографии, в которых приводятся эксперименты, доказывающие что петролеумные извлечения из грецкого ореха, тысячелистника, мяты перечной, пижмы, тыквы обладают выраженной фармакологической активностью [4,5,6].

Целью данной работы явилось изучение фармакологической активности и острой и хронической токсичности петролеумного извлечения из травы ромашки аптечной

Петролеумное извлечение из травы ромашки получали методом мацерации при соотношении сырья и экстрагента 1:10. Петролеумное извлечение из травы ромашки представляет собой жидкость зеленого цвета, прозрачную, с резким неприятным специфическим запахом, хорошо растворимую в органических растворителях — гексан, петролейный эфир, этилацетат, хлороформ, растворимую в спирте и практически нерастворимую в воде. Методом хромато-масс-спектрометрии [7,8] был изучен состав петролеумного извлечения и были идентифицировано более 100 веществ, в том числе кумарины, терпеноиды, эфиры жирных кислот.

При изучении острой токсичности петролеумных экстрактов использовано 50 самок и 50 самцов аутбредных белых мышей с живой массой 20–22 г. На таком же количестве мышей была изучена хроническая токсичность петролеумного извлечения из травы ромаш-

ки аптечной. Животные были разделены на 5 групп по 10 мышей (5 самок и 5 самцов). Первая группа являлась контрольной, остальные группы получали петролеумное извлечение в возрастающих дозах.

Летальных доз установить не удалось, так как ни в одной группе не было павших животных, однако в ряде случаев при высоких дозах наблюдалось токсическое действие в виде выраженной диареи, потливости, подопытных животных.

На 20 бреллерных цыплятах было изучено антигельминтное действие петролеумного извлечения из травы ромашки. Цыплята спонтанно были заражены аскаридиозом. Из 10 цыплят, которые получали препарат в дозе 100 мг/кг веса 7 полностью освободились от гельминтов.

Таким образом, петролеумное извлечение травы ромашки обыкновенной обладает антигельминтными свойствами и низкой токсичностью.

### Список литературы

1. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Самылина И.А., Садыков В.М., Коваленко Т.Ф., Погосов А.Г. Способ получения препарата чеблин, обладающего противоскарлидным действием патент на изобретение RUS 2136304 01.04.1998
2. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Садыков В.М., Самылина И.А., Коваленко Ф.П. Способ получения средства для лечения ларвального и стробилярного эхинококкозов "чеблин СК-1" патент на изобретение RUS 2136303 01.04. 1998

3. Шамсиев Ж.А., Свистунов А.А., Вахидова А.М., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Шамсиев А.М., Чебышев Н.В., Ашуров А.А. Эхинококкоз и пециломироз легких. Самарканд, 2015, 797с.
4. Назыров Ф.Г., Сабиров Б.У., Стреляева А., Маленков А., Чебышев Н.В., Самылина И.А. Эхинококкоз органов брюшной полости и редких локализаций Москва, 2004, 460с.
5. Аль Джомма Р., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Садыхов В.М., Вахидова А.М. Новые препараты из растительного сырья для лечения гельминтозов животных // Ветеринарный врач, 2015. №5 – С.14
6. Гостищев В.К., Стреляева А.В., Чебышев Н.В. Биологический подход к хирургическому лечению эхинококкоза печени // Анналы хирургии. 1998. – № 6. – С. 45.
7. Щеглова Т.А., Курилов Д.В., Стреляева А.В. Изучение химического состава и антиоксидантной активности матричной настойки из листьев шалфея лекарственного // Фармация, 2012. – № 3. – С. 27-30
8. Стреляева А.В. и др. Сравнительное изучение физико-химических свойств и компонентного состава петролеума из нефти различных месторождений // Фармация, 2011. – № 8. – С. 22-25

## О ВЛИЯНИИ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ (*POTENTILLA ALBA L.*) ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС

**Савинова Т.Б., Крепкова Л.В.**  
*ФГБНУ ВИЛАР*

Лапчатка белая (*Potentilla alba L.*, семейство розоцветные – *Rosaceae*) – скромное, высотой не более 25 см, травянистое растение, которое введено в культуру в связи с ограниченными запасами дикорастущего растения. Полезные свойства определяются ее уникальным химическим составом. Корневища с корнями лапчатки белой содержат углеводы (крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества – галлотанин. В народной медицине извлечения из *Potentilla alba L.* используют для улучшения деятельности эндокринной системы (коррекция гипофункции и гиперфункции щитовидной железы), желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др.

В ФГБНУ ВИЛАР из корневищ с корнями лапчатки белой был получен сухой экстракт, рекомендуемый для лечения заболеваний щитовидной железы. В рамках доклинического исследования, проведено изучение влияния полученного экстракта на генеративную функцию крыс. Понятие «генеративная функция» складывается из процесса формирования, созревания и качества половых клеток, осуществления полового поведения, способности к зачатию и оплодотворению и др. Ее регуляция представляет собой многоуровневую систему «гипоталамус – гипофиз – гонады», все звенья которой тесно взаимосвязаны механизмами положительных и отрицательных обратных связей. Нарушение регуляторных взаимодействий приводит к развитию патологического процесса, как в регулируемой системе, так и в организме в целом.

Целью проведенных исследований являлась оценка влияния сухого экстракта лапчатки белой на способность самок к зачатию и самцов к оплодот-

ворению, состояние полученного потомства, а также на процесс сперматогенеза.

Введение лапчатки белой экстракта сухого крысам-самцам в течение 60 дней и крысам-самкам в течение 15 дней в дозах 25 и 125 мг/кг (8- и 40- кратные суточные терапевтические) до спаривания с интактными крысами не оказывало влияния на оплодотворяющую способность самцов и способность к зачатию самок. Эмбриональная (пред- и постимплантационная) смертность и масса 20-дневных плодов в этих группах также была на уровне контроля. Крысята, родившиеся от спаривания подопытных самцов и самок с интактными животными, на протяжении первых 30 дней жизни по критериям физического развития (масса тела, выживаемость, сроки отлипания ушей, появление первичного шерстного покрова, открытие глаз и др.) и скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов (ориентировочные реакции в тесте «открытое поле») не отличались от контрольного потомства.

При исследовании функционального состояния сперматозоидов, полученных из эпидидимиса крыс-самцов, которым в течение 60 дней вводили лапчатку белой экстракт сухой в дозах 25 и 125 мг/кг, установлено дозозависимое достоверно выраженное снижение количества их подвижных форм до  $240,6 \pm 26,6$  млн. ( $P < 0,05$ ) и  $163,3 \pm 29,1$  млн. ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контролем  $327,8 \pm 18,6$  млн. В группе крыс-самцов, получавших лапчатку экстракт сухой в максимальной дозе, выявлено снижение времени подвижности сперматозоидов до  $98,0 \pm 11,4$  мин. ( $P < 0,05$ ) по сравнению с  $170,0 \pm 13,5$  мин. в контроле и увеличение количества сперматозоидов, имеющих патологическую форму – прирастание хвоста к головке, в 3,4 раза ( $5,1 \pm 0,5$  % – опыт и  $1,5 \pm 0,3$  % – контроль).

При морфологическом изучении отмечено повреждающее действие исследуемого экстракта в обеих испытанных дозах на семенники крыс, выражающееся в уменьшении размера ядер интерстициальных гландулоцитов и снижении индекса сперматогенеза в извитых канальцах семенников соответственно до 3,08 и 3,02 по сравнению с контролем 3,36.

Таким образом, лапчатки белой экстракт сухой оказывает токсическое действие на семенники крыс, но при этом оплодотворяющая способность крыс-самцов сохраняется, так как для этого остается достаточное количество нормальных сперматозоидов. Экстракт лапчатки белой по изученным показателям не влиял на генеративную функцию крыс-самок.

## ЛЕВОКАРНИТИН, КАК СРЕДСТВО МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПРОТЕКЦИИ В СХЕМЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ АУТОИММУННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Любишин М.М.  
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — медленно прогрессирующая гломерулярная болезнь, хронический нефритический синдром — групповое понятие, включающее в себя заболевания клубочков почки с общим иммунным механизмом поражения и постепенным ухудшением почечных функций, ведущим к развитию почечной недостаточности.

В настоящее время общепринятым и устоявшимся стандартом лечения аутоиммунной патологии почек является схема, предполагающая использование глюкокортикостероидов (ГКС), антимабоцитов, цитостатиков. Наибольшее внимание отдается применению циклофосфида, преднизолона, метилпреднизолона, азатиоприна, циклоспорина и такролимуса. В то же время, длительная терапия подобными лекарственными препаратами сама является значительной токсической нагрузкой на организм в силу их выраженных побочных эффектов. Так глюкокортикоиды обладают выраженным катаболическим действием, стимулируют распад белков и жиров для синтеза из неуглеводных компонентов глюкозы. Кроме того ГКС увеличивают потерю кальция костной тканью и нивелируют простогландиновую защиту слизистой ЖКТ. Метаболические эффекты ГКС имеют следующие клинические проявления — потеря мышечной массы, миопатия, астения, уменьшение толерантности к физической нагрузке, формирование язв ЖКТ, развитие остеопороза и сахарного диабета. ГКС являются мощными иммунодепрессантами, угнетают кроветворение, повышают уязвимость организма пациента при воздействии инфекционных агентов. Антимаболиты (азатиоприн), также как и ГКС, являются выраженными катаболическими средствами, в первую очередь угнетающими синтез белка и деление клеток. В связи с этим наиболее подверженным повреждающему действию антимаболитов являются ЖКТ и красный костный мозг.

Вышеописанные недостатки стандартной терапии ХГН подразумевают необходимость поиска протекторов, повышающих фармакологическую безопасность стандартной терапии. Исходя из того, что в основе побочных эффектов ГКС и антимаболитов лежит катаболическое действие, представлялось целесообразным оценить протекторное действие левокарнитина, обладающего выраженными анаболическими свойствами, в отношении побочных эффектов стандартной терапии ХГН.

Эксперименты проведены на 32 крысах самцах линии Sprague-Dawley с массой 160-180г. Животные были разделены на 4 группы: интактные, контроль (гломерулонефрит), стандартная терапия, стандартная терапия + левокарнитин. Для создания активного аутоиммунного гломерулонефрита Хейманна крысам внутрибрюшинно вводили антигенную суспензию коркового слоя почки материнской особи в полном адьюванте Фрейнда из расчета 100 мкл суспензии на 100 г массы тела по следующей схеме: 3-кратная иммунизация с интервалом в 1 день с повторной однократной иммунизацией спустя 21 день в той же дозе. В контрольной группе животным внутривентрикулярно (р.о.) вводили физиологический раствор натрия хлорида в дозе 2.5 мл/кг/сут. Животным из группы «стандартная терапия» вводили преднизолон, 6 мг/кг/сут р.о., азатиоприн, 4 мг/кг/сут р.о., гепарин натрия, 2500 ЕД/кг внутривентрикулярно. Животные из группы «стандартная терапия + левокарнитин» дополнительно получали левокарнитин, 100 мг/кг (внутрибрюшинно). Продолжительность лечения составляла три недели ежедневного введения лекарственных средств. Исследуемые показатели: кровь — общий белок (г/л), общий холестерин (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л); моча — протеинурия (г/ммоль креатинина). Оценку статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производили с помощью непараметрического U-критерия

Манна-Уитни для независимых выборок, сравниваемых попарно. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

В группе животных, дополнительно к стандартной терапии получавших левокарнитин, зарегистрировано достоверное ( $p = 0,003$ ), в сравнении с контролем, снижение протеинурии, значительно повышенной в условиях гломерулонефрита, в то время как в группе стандартной терапии отличия от контроля в уровне данного показателя были недостоверными. Введение левокарнитина позитивно повлияло на уровни общего белка, креатинина ( $p = 0,066$ ) и мочевины крови. У животных, получавших левокарнитин, была отмечена нормализация гипер-

холестеринемии ( $p = 0,021$ ), в отличие от животных из группы стандартной терапии, что также косвенно свидетельствует о позитивном влиянии анаболика на белковый обмен.

Таким образом, левокарнитин оказывает протективное влияние на белковый обмен, нарушение которого лежит в основе побочных эффектов ГКС и антиметаболитов, применяемых для длительной терапии аутоиммунного гломерулонефрита. Левокарнитин устраняет энергодефицит за счет стимуляции транспорта жирных кислот в митохондрии и увеличения выработки АТФ, что, в свою очередь, оказывает позитивное действие на метаболизм в целом.

## ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПЕТРОЛЕУМНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ И ПЛОДОВОЙ КОЖУРЫ ГРЕЦКОГО ОРЕХА В СТАДИИ МОЛОЧНО-ВОСКОВОЙ ЗРЕЛОСТИ

Сологова С.С., Свистунов А.А., Стреляева А.В., Лежава Д.И.  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

С давних времен грецкий орех (*Juglans regia* L.) широко используется для лечения гельминтозов. В качестве лекарственного растительного сырья могут быть использованы корни, кора, листья, плоды, околоплодник, плодоножки, перегородки данного растения. За последнее десятилетие было предложено научному сообществу много патентов и научных работ, доказывающих широкий спектр антигельминтных и противопаразитарных свойств извлечений из сырья грецкого ореха [1,2,3,5,8].

Целью данной работы является изучение острой и хронической токсичности петролеумного экстракта из плодов и плодовой кожуры грецкого ореха.

Плоды грецких орехов в стадии молочно-восковой зрелости измельчали до размера частиц в 1 мм и экстрагировали петролеумом, сырье – экстрагент (1:3) и интенсивном перемешивании. Аналогичным способом был получен петролеумный экстракт из плодовой кожуры. Петролеум – фракция нефти, выкипающая при температуре 150–250°C, применяемая за рубежом в качестве лекарственного препарата [4].

Петролеумный экстракт из плодов грецкого ореха представляет собой прозрачную желтую жидкость с резким специфическим запахом, практически не растворим в воде, этиловом спирте, растворим в толуоле, хлороформе, гексане, с равным объемом ацетона образует осадок, растворимый в избытке ацетона.

Петролеумный экстракт из плодовой кожуры грецкого ореха представляет собой прозрачную бурозеленую жидкость с резким специфическим запахом, практически не растворим в воде, этиловом

спирте, растворим в толуоле, хлороформе, гексане, с равным объемом ацетона образует осадок, растворимый в избытке ацетона.

Методами хромато-масс-спектрометрии [5,6,7]. ВЖХ, ТСХ, качественными реакциями было проведено сравнительное исследование химического состава сырья, настойки матричной гомеопатической (настойка матричная гомеопатическая получалась по методике ОФС [8]) и петролеумного извлечения. Было доказано наличие флавоноидов, производных юглона, терпеноидов в исследуемых объектах.

При изучении острой токсичности петролеумных экстрактов использовано 50 самок и 50 самцов аутбредных белых мышей с живой массой 20–22 г и такое же количество аутбредных белых крыс с живой массой 190–210 г. На таком же количестве мышей и крыс изучена хроническая токсичность препарата. Животные были разделены на 5 групп по 10 мышей (5 самок и 5 самцов). Первая группа являлась контрольной, вторая группа получала дистиллированную воду (вторая контрольная группа), третья группа получала петролеумное извлечение из плодов грецкого ореха в стадии молочно-восковой зрелости в возрастающих дозах.

Четвертая группа – петролеумное извлечение из околоплодника грецкого ореха в возрастающих дозах. Пятая группа получала петролеум. Во всех экспериментах не удалось установить летальные дозы. Изучаемые экстракты и экстрагент не обладает летальным действием. Однако в ряде случаев при высоких дозах наблюдалось токсическое действие в виде выраженной диареи, потливости, гиперактивности подопытных животных.

### Список литературы

1. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Самылина И.А., Садыков В.М., Коваленко Т.Ф., Погосов А.Г. Способ получения препарата чеблин, обладающего противоскарлидным действием патент на изобретение RUS 2136304 01.04.1998
2. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Садыков В.М., Самылина И.А., Коваленко Ф.П. Способ получения средства для лечения ларвального и стробилярного эхинококкозов "чеблин СК-1" патент на изобретение RUS 2136303 01.04. 1998
3. Шамсиев Ж.А., Свистунов А.А., Вахидова А.М., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Шамсиев А.М., Чебышев Н.В., Ашууров А.А. Эхинококкоз и пециломикоз легких. Самарканд, 2015, 797с.
4. Назыров Ф.Г., Сабиров Б.У., Стреляева А., Маленков А., Чебышев Н.В., Самылина И.А. Эхинококкоз органов брюшной полости и редких локализаций Москва, 2004, 460 с.
5. Гостищев В.К., Стреляева А.В., Чебышев Н.В. Биологический подход к хирургическому лечению эхинококкоза печени // *Анналы хирургии*. 1998. — № 6. С. 45.
6. Шеглова Т.А., Курилов Д.В., Стреляева А.В. Изучение химического состава и антиоксидантной активности матричной настойки из листьев шалфея лекарственного // *Фармация*, 2012. — № 3. — С. 27-30
7. Стреляева А.В. и др. Сравнительное изучение физико-химических свойств и компонентного состава петролеума из нефти различных месторождений // *Фармация*, 2011. — № 8. — С. 22-25
8. Самылина И.А., Стреляева А.В., Лазарева Н.Б., Садыков В.М. Гомеопатические препараты из фармакопейного лекарственного растительного сырья. Москва: МИА, 2012 — 431с.
9. Аль Джомма Р., Максимов М.Л., Стреляева А.В., Садыков В.М., Вахидова А.М. Новые препараты из растительного сырья для лечения гельминтозов животных // *Ветеринарный врач*, 2015. №5 — С.14

## ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕГО И РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПЕТРОЛЕУМНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ЗВЕРБОЯ

Стреляева А.В., Свистунов А.А., Сологова С.С., Чебышев Н.В., Преферанская Н.Г., Зацепилова Т.А., Григоревских Е. М.

*Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Пирогова, Минздрава России, Москва*

Звербой продырявленный (*Hypericum Perforatum* L.) хорошо изученное, широко распространенное лекарственное растение. Трава зверобоя является фармакопейным сырьем. Из травы зверобоя получают настой обладающий противовоспалительными свойствами. Экстракт зверобоя входит в состав комплексных препаратов, которые используются в качестве противовоспалительных, седативных средств. Трава зверобоя также используется для получения настойки матричной гомеопатической с последующим получением гомеопатического препарата "Гиперикум".

Особое внимание привлекает новое направление в фармации — углеводородные экстракты из лекарственного растительного сырья, где в качестве экстрагента используется фракция нефти — петролеум. Петролеум является гомеопатическим препаратом, который используется в качестве противовоспалительного средства. Так же ряд ученых предложили патенты, где предлагалось применять петролеумные извлечения многих лекарственных растений для лечения гельминтозов [1,2,3]

В задачу наших исследований входит изучение аллергизирующего и раздражающего действия петролеумного извлечения из травы зверобоя.

Петролеумное извлечение зверобоя представляет собой прозрачную жидкость, желтого цвета с

резким специфическим запахом. Методом хромато-масс-спектрометрии [4,5] был изучен его качественный состав.

Раздражающее и аллергизирующее действие определяли с помощью метода эпикутанной аппликации и дополнительно определяли проницаемость капилляров кожи, используя пробу Мак Клюра-Олдрича. На выбритые участки спины (1,5\*2 см), бедра (1\*0,5см) наносили петролеумное извлечение. При этом учитывали следующие моменты: появление гиперемии, развитие воспаления, кожную реакцию (покраснение кожи, сыпь) при назначении препаратов.

Наблюдения за подопытными лабораторными животными не выявили аллергического и местно-раздражающего действия петролеумного извлечения зверобоя. Кожной реакции в виде покраснения, сыпи в области выбритых участков бедер и спины не наблюдалось.

В качестве дополнительного показателя раздражающего действия препаратов определяли проницаемость капилляров кожи, используя пробу Мак Клюра- Олдрича. Проба заключалась во внутрикожном введении экспериментальным животным на 15-й день опыта 0,2 мл физиологического раствора в область нанесения испытуемого препарата и на



симметрично расположенный контрольный участок. Фиксировали время рассасывания «солевого волдыря» на обоих участках. Как показали исследования, препараты не влияют на проницаемость капилляров кожи. Таким образом, можно сказать, что петролеумное извлечение из травы зверобоя не обладает раздражающим и аллергизирующим действием.

1. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Самылина И.А., Садыков В.М., Коваленко Т.Ф., Погосов А.Г. Способ получения препарата чеблин, обладающего противоаскаридным действием патент на изобретение RUS 2136304 01.04.1998
2. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Садыков В.М., Самылина И.А., Коваленко Ф.П. Способ получения сред-

ства для лечения ларвального и стробилярного эхинококкозов "чеблин СК-1" патент на изобретение RUS 2136303 01.04. 1998

3. Шамсиев Ж.А., Свистунов А.А., Вахидова А.М., Максимова М.Л., Стреляева А.В., Шамсиев А.М., Чебышев Н.В., Ашураев А.А. Эхинококкоз и пециломикоз легких. Самарканд, 2015, 797с.
4. Щеглова Т.А., Курилов Д.В., Стреляева А.В. Изучение химического состава и антиоксидантной активности матричной настойки из листьев шалфея лекарственного //Фармация, 2012. – № 3. – С. 27-30
5. Стреляева А.В. и др. Сравнительное изучение физико-химических свойств и компонентного состава петролеума из нефти различных месторождений //Фармация, 2011. – № 8. – С. 22-25

## ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ, РАЗДРАЖАЮЩЕГО И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НАСТОЙКИ МАТРИЧНОЙ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ВЕСЕЛКИ ОБЫКНОВЕННОЙ

**Стреляева А.В., Радченко Л.Г., Сологова С.С., Рожнова С.А.**

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;*

*Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Пирогова, Минздрава России, Москва*

*Phallus impudicus* – гриб-гастеромицет порядка весёлковые, или фаллюсовые (Phallales). В народной медицине использовались водные и спиртовые настойки из свежих или высушенных плодовых тел весёлки. Настойку на водке применяли при «болях в животе», промывали ею раны, с помощью весёлки лечили подагру и почечные заболевания. Широко применяется в гомеопатии [1].

Целью данной работы явилось изучение хронической токсичности, раздражающего и аллергизирующего действия настойки матричной гомеопатической весёлки обыкновенной.

Настойку матричную гомеопатическую получали согласно фармакопейной статье [2]. Методом хромато-масс-спектрометрии [3,4] в настойке были идентифицированы органические кислоты (уксусная, фенилуксусная и пропионая кислоты), фенилацетальдегид, ацетальдегид, а-фенилкротоновый альдегид, метилмеркаптан, дигидрохалкон, стероидные соединения – андростан-11,17-дион.

Изучение хронической токсичности проводили на 20 белых мышах. В опытах по определению хронической токсичности настойки матричной гомеопатической из весёлки обыкновенной (подопытные мыши получали препарат в дозах 10, 20 мг/кг на протяжении месяца) установили, что в течение всего периода мыши всех групп (первая группа подопытные и одна контрольная) охотно поедали корм и пили воду. При этом живая масса мышей

подопытных групп практически не отличалась от контрольных.

Животные охотно поедали корм и пили воду, не были угнетены и не проявляли других нежелательных признаков в поведении и состоянии. Предварительно можно предположить, что препарат не обладает высокой острой токсичностью.

Раздражающее и аллергизирующее действие определяли с помощью метода эпикутантных аппликаций и дополнительно определяли проницаемость капилляров кожи, используя пробу Мак К्लюра-Олдрича. На выбритые участки спины (1,5\*2 см), бедра (1\*0,5см) наносили настойку. При этом учитывали следующие моменты: появление гиперемии, развитие воспаления, кожную реакцию (покраснение кожи, сыпь) при назначении препаратов.

Наблюдения за подопытными лабораторными животными не выявили аллергического и местно-раздражающего действия настойки весёлки обыкновенной. Кожной реакции в виде покраснения, сыпи в области выбритых участков бедер и спины не наблюдалось.

В качестве дополнительного показателя раздражающего действия препаратов определяли проницаемость капилляров кожи, используя пробу Мак К्लюра- Олдрича. Проба заключалась во внутрикожном введении экспериментальным животным на 15-й день опыта 0,2 мл физиологического раствора в область нанесения испытуемого препарата и на симметрично расположенный контрольный уча-

сток. Фиксировали время рассасывания «солевого волдыря» на обоих участках. Как показали исследования, препараты не влияют на проницаемость капилляров кожи. Таким образом, можно сказать, что настойка из веселки обыкновенной не обладает раздражающим и алергизирующим действием.

### Список литературы

1. Самылина И.А., Стреляева А.В., Лазарева Н.Б., Садыков В.М. Гомеопатические препараты из фармакопейного лекарственного растительного сырья. М.: МИА, 2012. — 431 с.
2. Патудин А.В., Терешина Н.С., Мищенко В.С., Губанов И.А. Мировые ресурсы гомеопатического лекарственного сырья / Патудин А.В., Терешина Н.С., Мищенко В.С., Губанов И.А. М.: Дом печати Вятка, 2006. — 560 с.
3. Шеглова Т.А., Курилов Д.В., Стреляева А.В. Изучение химического состава и антиоксидантной активности матричной настойки из листьев шалфея лекарственного // Фармация, 2012. — № 3. — С. 27-30
4. Стреляева А.В. и др. Сравнительное изучение физико-химических свойств и компонентного состава петролеума из нефти различных месторождений // Фармация, 2011. — № 8. — С. 22-25

## ОПЫТ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ОРАЛЬНОДИСПЕРГИРУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ХОМЯКАХ

Сусоев А.И., Авдеева О.И., Мужикян А.А., Шедько В.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г.  
 ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии»  
 Санкт-Петербург, Россия

Впервые оральнодиспергируемые таблетки (ОДТ) были разработаны в конце 1970-х как альтернатива традиционным таблеткам, капсулам и сиропам для применения в педиатрии и геронтологии для тех случаев, когда проглатывание затруднено по каким-либо причинам. Но в последние десятилетия интерес к использованию альтернативных путей введения, к использованию подходящих лекарственных форм и систем доставки активных веществ постоянно увеличивается. Представляют интерес и лекарственные препараты с быстрым высвобождением, в том числе ОДТ. Основными преимуществами ОДТ являются простота проглатывания, не требующая запивания водой, повышенная биодоступность.

По своим фармакокинетическим параметрам оральнодиспергируемые лекарственные формы занимают промежуточное положение между сублингвальным введением и таблетками, так как частично активные вещества подвергаются всасыванию в ротовой полости, то есть при первом прохождении через кровотоки минуя печень и метаболизм в стенке кишечника, остальное попадает в желудок. Особенности фармакокинетики ОДТ требуют особого подхода к доклиническому изучению препаратов в этой лекарственной форме.

Целью данного исследования являлась оценка применимости введения хомякам в полость защечного мешка оральнодиспергируемых лекарственных форм.

Исследование проводили на половозрелых хомяках обоего пола породы сирийские. ОДТ вводили без разрушения целостности в защечный мешок, предварительно хомяков вводили в наркоз препара-

том «Золетил 50» 100 мкл/животное внутримышечно. Максимальная масса таблеток, помещенная в один мешок, составила 2 г, препараты вводили в оба мешка одновременно.

Введение лекарственных препаратов в защечный мешок хомякам обусловлено как их большой вместимостью (до 18 г), так и соответствием гистологического строения органа с гистологическим строением щек у грызунов и человека. Защечный мешок представляет собой парный мускульный орган (мышечная полость), выстланный изнутри слизистой оболочкой и открывающийся на внутренней поверхности щек. Стенка мешка образована слизистой, соединительнотканной и мышечной оболочками. Латеральная поверхность органа покрыта кожей, имеющей типичное строение. Слизистая оболочка покрыта многослойным слабоороговевающим эпителием, схожим по строению с эпителием щек и неба. В области медиальной стенки слизистая защечного мешка тесно прилегает к нижнечелюстной слюнной железе, а каудальная часть органа граничит с околоушной слюнной железой. Слюна попадает в защечные мешки из ротовой полости.

Данная модель также позволяет оценить местно-раздражающее действие ОДТ. Анатомическая близость расположения слизистой защечного мешка и слюнных желез, а также наличие общей соединительнотканной прослойки позволяет изучить опосредованно влияние тестируемых объектов, диспергируемых в полости защечного мешка, на микроструктуру экстрамуральных слюнных желез.

В ходе исследования нами было показано, что введение 4 г таблеток (по 2 г в каждый мешок) одному животному не повлияло на общее состояние

подопытных хомяков. Растворение таблеток происходило в сроки, заявленные в инструкции по медицинскому применению препаратов, и составило не более 10 секунд. Растворенный препарат хомяки сглатывали.

Таким образом, данная модель исследования максимально близко отражает картину клинического применения препаратов в данной лекарственной форме и оптимальна для их доклинического изучения.

## ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ВАКЦИН

**Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Дармоштукова М.А., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К.**  
*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ*

Многолетний мировой опыт вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний свидетельствует о том, что не существует вакцин, введение которых не приводило бы к развитию реакций и осложнений у отдельных людей. В связи с этим неотъемлемыми компонентами деятельности в области вакцинопрофилактики являются выявление, оценка, понимание и предотвращение неблагоприятных событий после иммунизации.

Мониторинг поствакцинальных реакций и осложнений представляет собой систему постоянного слежения за безопасностью иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) в условиях их практического применения.

Целью мониторинга является получение материалов, свидетельствующих о безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов и совершенствование системы мероприятий по предупреждению осложнений после их применения.

К задачам мониторинга относят надзор за безопасностью ИЛП, выявление поствакцинальных осложнений (ПВО), развившихся после применения отечественных и импортируемых ИЛП, определение характера и частоты ПВО для каждого препарата, факторов, способствующих их развитию, в том числе демографических, климатических, географических, социально-экономических, а также обусловленных индивидуальными особенностями привитого, подготовка рекомендаций о внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению, разработка рекомендаций по профилактике ПВО.

Нормативно-правовая база, регулирующая фармаконадзор вакцин в России, представлена комплексом взаимосвязанных документов.

Федеральный закон Российской Федерации № 61–ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» устанавливает приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности ЛС при их обращении. Другим ключевым документом, регламентирующим фармаконадзор вакцин в России, является Федеральный закон № 157–ФЗ от 17 сентября 1998г. «Об иммуно-

профилактике инфекционных болезней», в соответствии с которым иммунопрофилактика относится к государственной политике страны, а сведения о поствакцинальных осложнениях подлежат государственному статистическому учету.

Мониторинг безопасности вакцин осуществляется с помощью метода спонтанных сообщений – основного метода получения информации в работе служб фармаконадзора всех стран мира и ВОЗ. К существенным преимуществам данного метода относят экономическую доступность, простоту в реализации и возможность контролировать безопасность ЛС в течение всего периода его пребывания на фармацевтическом рынке с целью быстрого обнаружения новых, непредвиденных, серьезных и редких нежелательных событий после иммунизации. Кроме того, для проверки «сигналов» о нежелательных реакциях в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России используется международная база данных ВОЗ *VigiBase*, доступ к которой осуществляется через программу *VigiLyze*, имеющую сервис для проведения статистического анализа.

Вторым методом учета ПВО является стимулированный мониторинг, который проводится в рамках эпиднадзора. Мониторинг ПВО проводится на всех уровнях регионального медицинского обслуживания населения и регламентируется Федеральным законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». При установлении диагноза ПВО или подозрении на него, необычной реакции после вакцинации в процессе активного наблюдения в поствакцинальном периоде или при обращении за медицинской помощью внеочередное донесение об осложнении передается в муниципальный орган управления здравоохранением.

Оценка случаев нежелательных реакций (НР) на местах их возникновения проводится комиссией специалистов, в которую входят врачи-педиатры, врачи-эпидемиологи, профильные специалисты, с использованием всех клинических, и диагностических методов. Такая оценка случаев НР после вакцинации, по сути, приближает метод стимулированных сообщений к методу активного монито-

ринга в стационаре. При этом, не ограничивая его такими недостатками, как необходимость отдельных штатных сотрудников для проведения постоянного мониторинга и небольшое число наблюдений в связи с включением в исследование только одного или нескольких стационаров.

Дальнейшее развитие законодательного регулирования мониторинга и оценки безопасности вакцин предусмотрено в Правилах надлежущей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, где основные цели и стадии фармаконадзора вакцин принципиально не отличаются

от других групп лекарственных средств, но имеют некоторые особенности.

Учитывая высокую значимость постоянного слежения за безопасностью вакцин, современную общемировую тенденцию применения многокомпонентных препаратов, прогрессирующее увеличение вакцин, применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок, а также широкое внедрение новых технологий их конструирования, необходимо развивать и совершенствовать централизованную систему фармаконадзора за побочным действием вакцин.

## НОВЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ НИИ фармации

В соответствии со стратегией ВОЗ, сформулированной в Руководстве 2007 года, определение и нормирование токсикологически значимых примесей лекарственных растительных препаратов является одним из современных путей повышения не только их качества, но и безопасности медицинского применения. К числу таких примесей ВОЗ относит контаминанты химической и биологической природы (тяжелые металлы и неметаллы, в том числе мышьяк, радионуклиды, микотоксины, остаточные количества органических растворителей и агрохимикатов: пестициды, фумиганты, противовирусные агенты). С целью гармонизации отечественных требований к лекарственному растительному сырью и препаратам на его основе впервые были разработаны проекты общих фармакопейных статей (ОФС): «Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье» и пересмотрен действующий документ «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье». В настоящее время эти проекты вошли в 13-е издание Российской фармакопеи. В основу проектов положены результаты научных исследований и современный международный фармакопейный опыт. Наряду с подходом ВОЗ были проанализированы и подходы зарубежных фармакопей, описанные не только в общих статьях, посвященных методам анализа, но и в частных статьях на лекарственное растительное сырье, изучены подходы к оценке содержания токсикантов в биологически активных добавках к пище, проанализированы соответствующие отечественные и зарубежные Законы и Руководства. Результаты проведенных исследований показали принципиальные различия в подхо-

дах к оценке указанных примесей, в связи с чем при разработке проектов были разработаны основные принципы оценки безопасности указанных экотоксикантов и технологических примесей в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе.

В 13 издание ГФ РФ вошла ОФС «Масла жирные растительные», разработанная на основе проекта ОФС НИИ фармации «Масла жирные». Жирные масла широко используются в медицине: входят в состав лекарственных средств, в том числе в качестве растворителей парентеральных лекарственных форм лекарственных средств, в связи с чем оценка токсикологически значимых компонентов в составе масел является важным критерием их качества и безопасности. Впервые разработаны проекты ОФС, посвященные оценке примесей посторонних масел, и проект ОФС по идентификации антиоксидантов в жирных маслах. Проведены исследования подходов определения посторонних масел в маслах жирных в соответствии с требованиями общих и частных зарубежных фармакопейных статей. Следует отметить, что ни в одной из ОФС зарубежных фармакопей не указано, какие именно масла считать посторонними, не приведены нормы их допустимого содержания. Требования в монографии на посторонние масла и подход к их оценке различен. На основании результатов исследований установлено, что наиболее токсикологически значимым биологически активным веществом, входящим в состав масел жирных, содержание которого нормируется, является эруковая кислота (ЭК). Нами проведены исследования подходов определения и нормирования ЭК в маслах жирных. На основании результатов этих исследований впервые были разработаны гармонизированные проекты ОФС, позволяющие установить отсутствие посторонних масел, содер-

жащих ЭК, методом ТСХ («Определение посторонних жирных масел в маслах жирных методом тонкослойной хроматографии»), а также нормировать присутствие ЭК, провести идентификацию масла по качественному и количественному составу жирных кислот и установить присутствие посторонних масел, содержащих ЭК, методом ГХ («Определение состава жирных кислот в маслах жирных методом газовой хроматографии»). Оба проекта направлены в ФГБУ НЦЭСМП Минздрава РФ для рассмотрения в установленном порядке.

Острой проблемой при производстве и использовании жирных масел является их автоокисление, которое в жирных маслах может протекать даже при комнатной температуре. Результатом таких процессов является появление в жирном масле сначала первичных (гидроперекиси, перекиси и др.), а затем вторичных продуктов окисления (кетоны, альдегиды, низшие кислоты, полимеры и др.). Цепная реакция перекисного окисления липидов может быть прервана за счёт ингибирования её начальных звеньев с помощью наличия в жирных маслах экзогенных антиоксидантов, в том числе в виде композиций, содержащих различные сочетания антиоксидантов. Идентификация антиоксидантов, применяемых в жирных маслах, имеет большое значение. В химическом отношении они являются реакционноспособными соединениями, которые могут также обладать собственной биологической активностью и, следовательно, оказывать

влияние на эффективность и безопасность применения жирных масел и лекарственных препаратов на их основе. В соответствии с международными рекомендациями, при введении экзогенных антиоксидантов в состав лекарственного препарата требуется специальное обоснование, их содержание в препарате должно быть минимальным и спецификация на лекарственный препарат должна содержать показатели подлинности и количественного определения каждого из антиоксидантов, название используемого антиоксиданта должно быть указано на упаковке препарата. В показатель «Подлинность» разработанного проекта ОФС «Масла жирные» было включено указание о том, что в нормативной документации на масла жирные должны быть изложены методики установления подлинности экзогенных антиоксидантов, а в разделе «Количественное определение» – методики их количественного определения. На основании результатов проведенных исследований был разработан проект ОФС «Антиоксиданты в жирных маслах», позволяющий идентифицировать антиоксиданты в составе масел жирных методом ТСХ, который направлен в ФГБУ НЦЭСМП Минздрава РФ для рассмотрения в установленном порядке.

Таким образом, на основании проведенных исследований для ГФ XIII РФ разработаны гармонизированные проекты ОФС с учетом современных критериев к качеству лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе в аспекте безопасности.

## **ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ (НА ПРИМЕРЕ ПЛОДОВ ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ И ЛИСТЬЕВ КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ)**

**Тринеева О.В., Сливкин А.И.**

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»*

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) и фитопрепараты (ФП) в последнее время стали предметом экологических исследований. Начиная с 70-х годов XX века в России, а несколько ранее в Западной Европе началось изучение содержания различных экотоксикантов в ЛРС, таких как тяжелые металлы (ТМ), остаточные пестициды (ПЦ), радионуклиды (РН), микотоксины (МТ) и др. Появилось требование об обязательном включении в нормативную документацию (НД) на ЛРС и ФП показателей содержания ксенобиотиков. В настоящее время утверждены ОФС для ГФ XIII изд., в которых приведены допустимые уровни содержания РН, ТМ и ПЦ в ЛРС. Содержание МТ в ЛРС, богатом жирными маслами, а также в масляных экстрактах (МЭ) фармацевтического назначения в России пока не

нормируется. Проблемы перехода экотоксикантов в МЭ, полученные на основе ЛРС в литературе ранее не рассматривались. Поэтому экспериментальные исследования в этом направлении являются актуальными.

Целью работы – определение экотоксикантов в ЛРС и МЭ на его основе (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной).

Объектами исследования являлись высушенное измельченное ЛРС крапивы двудомной отечественного производителя, свежие и высушенные измельченные плоды дикорастущего растения рода *Hipporrhaë*s, собранные в Воронежской области согласно правилам заготовки ЛРС, а также МЭ, получаемые из изучаемого ЛРС отечественных производителей, соответствующие требованиям НД.

1. Ввиду того, что ПЦ могут концентрироваться в процессе экстракции в связи с их высокой растворимостью в жирах, необходимо проводить определение их содержания как в ЛРС, так и в МЭ, полученных на его основе. Определение хлорорганических ПЦ в исследуемых образцах проводили методом газо-жидкостной хроматографии на газовом хроматографе «Цвет 500М». Результаты хроматографических исследований всех образцов показали отсутствие хлорорганических ПЦ в анализируемом материале, так как содержание ГХЦГ и его изомеров составляло менее 0,001 мг/кг, а для ДДТ и его метаболитов – менее 0,007 мг/кг, что соответствует порогу чувствительности газового хроматографа «Цвет 500М». Установлено, что ПЦ в ЛРС и МЭ присутствовали в концентрациях существенно более низких, чем ПДК, установленные НД.

В соответствии с ОФС в ЛРС нормируется содержание РН техногенного происхождения – стронция-90 и цезия-137. Определение РН проводили на комплексном универсальном спектрометре «Гамма-Плюс» с программным обеспечением «Прогресс». Для определения соответствия ЛРС и МЭ критериям радиационной безопасности используется показатель соответствия (В) и погрешность его определения (ΔВ), значения которых рассчитывают по результатам измерений удельной активности цезия-137 и стронция-90 в пробе. Результаты определения величин В и ΔВ для исследуемых образцов не превышают единицы, что говорит о безусловном соответствии критерию радиационной безопасности.

Согласно НД в настоящее время обязательному нормированию в ЛРС и растительных препаратах подлежат 4 элемента (кадмий, свинец, ртуть и мышьяк). В маслах и МЭ в соответствии с различными ГОСТ и ТУ дополнительно определяют железо и медь. Определение ТМ, мышьяка и других микроэ-

лементов проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии. В результате установлено, что все отобранные образцы ЛРС и МЭ соответствовали требованиям НД.

МТ – вторичные метаболиты микроскопических плесневых грибов, обладающие выраженными токсическими свойствами. В РФ для контроля пищевой продукции широко используют традиционные национальные схемы контроля (ГОСТы, СанПиН 2.3.2.1078-01 и др., ГН 1.2.1323-03 и др.). ЛРС, богатое жирными маслами, а также МЭ фармацевтического назначения, подобно сельскохозяйственным культурам, таким как кукуруза, соя, арахис, подсолнечник, могут быть заражены МТ. Одним из видов такого ЛРС являются плоды облепихи как свежие, так и высушенные, богатые жирным маслом. Следовательно, полученное на его основе облепиховое масло, может содержать МТ. Однако данный показатель качества сырья не включен в современную НД. МТ определяли методом непрямого иммуноферментного анализа. Оценку проводили в соответствии с требованиями СанПин 2.3.2.1078-01 для масел и БАД на основе растительных масел. Содержание МТ (афлотоксина В1 и охратоксина А) для исследуемых образцов составляло менее 0,002 и 0,005 мг/кг, соответственно, что не превышало рекомендуемых нормативов.

Таким образом, проведено определение экотоксикантов в листьях крапивы двудомной, плодах облепихи крушиновидной различными способами консервации и МЭ, полученных на их основе. Установлено, что все отобранные образцы соответствуют требованиям НД по критериям экологической безопасности. Однако необходимо проводить дальнейшие исследования по определению МТ в ЛРС, МЭ и жирных растительных маслах фармацевтического назначения с целью обоснования включения данного показателя в современную НД.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ DL<sub>50</sub> ПРИ ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ЦИРКАДНОГО РИТМА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ К ИЗОНИАЗИДУ

Усов К.И.<sup>1,2</sup>, Гуськова Т.А.<sup>3</sup>, Юшков Г.Г.<sup>1</sup>

*НИИ Биофизики, лаборатория токсикологических испытаний и исследований  
ИЛЦ ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», Ангарск, Россия  
ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет  
Минздрава России, кафедра фармакологии, г. Иркутск, Россия  
Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению  
«Научный центр контроля качества», г. Москва, Россия*

Известно, что действие лекарственного вещества на организм отличается высокой вариабельностью и зависит от множества как внутренних, так и внешних факторов. Одним из наиболее ярких, влияющих на выраженность фармакологического эффекта, может выступать фактор времени суток. При разработ-

ке рациональных программ лекарственной терапии важен хронотоксикологический подход, с использованием которого возможно существенное снижение токсичности препаратов и повышение их терапевтической эффективности. В этом смысле значимым для лекарственной токсикологии является суточный

или циркадный ритм. Препарат «Изониазид» относится к препаратам первого ряда и является наиболее эффективным в лечении различных форм туберкулеза, но наряду с этим его применение сопряжено с возможностью возникновения побочных реакций, в том числе токсического характера (нейро-, гепато-, нефро-, кардиотоксичность и др.).

Цель работы: оценить клинику острого отравления и продолжительность жизни крыс, при введении в утренние и вечерние часы, противотуберкулезного препарата «Изониазид» (производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск).

Параметры острой токсичности устанавливали по методу Кербера, на белых крысах массой тела 180-200 г. Рандомизацию животных на группы проводили по принципу диапазона доз и полу. Было сформировано 10 групп животных для введения в 10 ч 00 мин утра и 10 групп животных для введения в 22 ч 00 мин вечера. Каждая группа состояла из 12 крыс ( $n = 6$  М,  $n = 6$  F) и представляла отдельную серию эксперимента.

Препарат «Изониазид» (форма выпуска: таблетки, 0,3 г) испытывали в дозах 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000 мг/кг с шагом наращивания дозы на 100 мг. Животным вводили препарат однократно, внутривенно в виде суспензии с дистиллированной водой с помощью металлического атравматичного зонда. Перед введением препарата оболочка таблеток убиралась, ядро растиралось в ступке. Однократный объем вводимой суспензии для крыс не превышал 5 мл. Наблюдение за животными вели в течение 14 суток.

Была установлена DL50 препарата «Изониазид» при введении в 10 ч 00 мин утра:  $1667 \pm 49$  мг/кг (М),  $1683 \pm 49$  мг/кг (F) и в 22 ч 00 мин вечера:  $1800 \pm 28$  мг/кг (М, F). При сравнении установленных величин DL50, критерий  $t$  (коэффициент достоверности) более или равен 2 ( $t \geq 2$ ), что соответствует вероятности безошибочного прогноза  $P$ , равному или более 95 % ( $P \geq 95$  %), следовательно разность можно считать статистически достоверной. Процентное повышение DL50 при введении в 22 ч 00 мин от DL50 при введении препарата в 10 ч 00

мин для крыс-М составило 8 %, для крыс-F — 7 %. При введении препарата «Изониазид» в вечернее время суток величина DL100, характерная для введения в утренние часы, сместилась в сторону DL50, что свидетельствует о лучшей переносимости препарата в вечернее время суток и о достоверности факта хронотоксичности препарата «Изониазид» в условиях однократного перорального введения. Средняя продолжительность жизни крыс после однократного введения препарата «Изониазид» в дозах DL50 при введении в 10 ч 00 мин утра  $29 \pm 4$  мин (М),  $33 \pm 5$  мин (F), в 22 ч 00 мин вечера  $56 \pm 7$  мин (М),  $55 \pm 7$  мин (F) и DL100 при введении в 10 ч 00 мин утра  $25 \pm 5$  мин (М),  $25 \pm 2$  мин (F), в 22 ч 00 мин вечера  $36 \pm 2$  мин (М),  $38 \pm 5$  мин (F). Гибель животных в утренние часы наступала достоверно быстрее, чем при введении препарата в вечерние часы.

В целом в клинической картине острого отравления преобладали признаки расстройства функций нервной системы, связанного, по-видимому, с тем, что препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Симптоматика проявлялась двумя фазами: фаза двигательного торможения (первая фаза) сопровождалась снижением двигательной активности, «замиранием» животных, заторможенной реакцией на свет, звук (продолжительность фазы — 15-40 мин в зависимости от вводимой дозы); фаза двигательного возбуждения, эпистатуса (вторая фаза) возникала вследствие снижения синтеза тормозного нейромедиатора ГАМК путем ингибирования пиридоксальфосфат-зависимого фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты и характеризовалась повышением рефлекторной возбудимости на свет, звук, развитием преимущественно клонических судорог, максимальная продолжительность фазы — 70 мин (при введении в 10 ч 00 мин) и 90 мин (при введении в 22 ч 00 мин). Гибель животных наступала, как правило, на 1-е сутки, и именно в состоянии эпистатуса на 2-4 судорожный припадок. Проведенные исследования позволяют сделать вывод об информативности показателя DL50, при оценке влияния циркадного ритма на чувствительность животных к изониазиду.

## ВЕБ-РЕСУРСЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Филимонов Д.А., Беженцев В.М., Дмитриев А.В., Дружиловский Д.С., Иванов С.М., Конова В.И., Лагунин А.А., Погодин П.В., Рудик А.В., Тарасова О.А., Поройков В.В.**  
*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича,  
 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова*

Оценка безопасности лекарственных средств должна быть основана на комплексной оценке спектров их биологической активности [1]. Экспериментальное тестирование многих соединений на

тысячи видов биологической активности практически не реализуемо. Рациональный подход основан на применении информационных технологий и ресурсов, и компьютерных методов оценки. Свободно

доступные через интернет веб-ресурсы предоставляют возможности быстрой оценки безопасности лекарственных средств. Такую оценку можно получить с помощью веб-ресурсов, содержащих данные о структуре и биологической активности органических соединений (PubChem, ChEMBL и др.), и с помощью веб-ресурсов, предоставляющих прогноз нескольких или многих видов биологической активности и токсичности органических соединений (ChemProt, PharmMapper, SEA, SuperPred и др.). Среди веб-ресурсов есть поддержанный в рамках Седьмой рамочной программы ЕС проект OpenTox [2], цель которого – разработка совместимой комплексной платформы предсказательной токсикологии. Приложения OpenTox могут объединять несколько веб-сервисов доступа к распределенным ресурсам токсикологических данных, компьютерных моделей и генерации отчетов.

При поддержке грантов РФФИ нами создан веб-портал Way2Drug [3], где представлены для свободного использования веб-ресурсы, которые можно использовать для оценки безопасности лекарственных средств: PASS Online – предсказание более 4000 видов биологической активности [1]; GUSAR Online – прогноз острой токсичности для крыс и взаимодействие с нежелательными мишенями [4,5]; SDF Creator – среда коллективных разработок и исследований (Q)SAR; DIGEP-Pred – прогноз индуцированных органическими соединениями изменений профилей экспрессии генов [6]; SOMP – прогноз сайтов метаболизма основных ферментов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков [7,8]; CLC-Pred – прогноз цитотоксичности для опухолевых и неопухолевых клеточных линий. Порталом пользуются уже более 13 тысяч зарегистрированных пользователей из почти ста стран мира, выполнены прогнозы для более полумиллиона структур молекул органических соединений.

На данный момент way2drug.com – единственный портал, в котором достаточно создать одну базу связей «структура-активность», провести обучение и в дальнейшем получать прогноз сразу по всем видам биологической активности, используемых в обучении. Возможна работа нескольких пользователей с одной выборкой, что позволяет объединяться

пользователям и вести совместную работу над интересующей их биологической активностью. Файлы выборки являются основой для создания и модификации SAR Base (баз знаний о связях «структура-активность»). Каждый пользователь системы может предоставить сообществу пользователей доступ к его собственным выборкам и SAR Base.

Нами проводится разработка веб-сервиса интегральной оценки токсичности ксенобиотиков с учётом их метаболизма в организме человека.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-15-00449.

## Литература

- [1] Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Пороиков В.В. (2014). Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS Online. Химия гетероциклических соединений, № 3, 483-499.
- [2] URL [http://www.opentox.org/]
- [3] URL [http://www.way2drug.com/]
- [4] Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. (2011). QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*, 30 (2-3), 241–250.
- [5] Zakharov A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2012). Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 25 (11) 2378-2385.
- [6] Lagunin A., Ivanov S., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V. (2013). DIGEP-Pred: web-service for in-silico prediction of drug-induced expression profiles based on structural formula. *Bioinformatics*, 29 (16), 2062-2063.
- [7] Rudik A.V., Dmitriev A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2014). Metabolism sites prediction based on xenobiotics structural formulae and PASS prediction algorithm. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54 (2), 498–507.
- [8] Rudik A., Dmitriev A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V. (2015). SOMP: web-service for in silico prediction of sites of metabolism for drug-like compounds. *Bioinformatics*, 31 (12), 2046-2048. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv087.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭКОТОКСИКАНТОВ В ТРАВЕ ГОРЦА ПОЧЕЧУЙНОГО ЗАГОТОВЛЕННОЙ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Чистякова А.С., Мальцева А.А.

ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет

Токсичные элементы, в том числе тяжелые металлы – ртуть, свинец, и др. поступают в растение через корневую систему или поглощаются листовой

пластинкой из газопылевых выбросов и аэрозолей [1]. Проникая в клеточные структуры растения и накапливаясь в них, тяжелые металлы приводят к зна-



чительному снижению БАВ [3]. Тяжелые металлы способны переходить в лекарственные формы и, обладая высокой токсичностью, способны включаться в биологический круговорот веществ, накапливаться в организме человека и даже в малых дозах изменять физиологические процессы организма.

Общая фармакопейная статья ГФ XIII «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» регламентирует количественное содержание таких экотоксикантов, как тяжелых металлов: свинца, кадмия, ртути и мышьяка в лекарственном растительном сырье [2].

Поскольку ЛРС должно отвечать стандартам не только качества, но и безопасности, целью данной работы было определение содержания тяжелых металлов в траве горца почечуйного.

Объектами исследования являлась трава горца почечуйного заготовленная в Воронежской области, а также почва с места произрастания растения.

Присутствие, а также количественное содержание экотоксикантов определяли с помощью метода хромато-масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой.

Так, содержание кадмия (Cd), свинца (Pb), ртути (Hg) и мышьяка (As) в траве горца почечуйного составило 0,0314; 0,175; 0,0044; 0,138 мкг/г соответственно. Содержание данных экотоксикантов в почве с места произрастания горца почечуйного при этом составило: кадмия (Cd) 0,00167 мкг/г, свинца (Pb) 0,174 мкг/г, ртути (Hg) 0,000126 мкг/г и мышьяка (As) 0,066 мкг/г. Исходя из требований ОФС предельно допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать значений, приведенных в статье [2]. Так, для кадмия (Cd), свинца (Pb), ртути (Hg) и мышьяка (As) допустимые значения присут-

ствия в растительном сырье составляют 1,0; 6,0; 0,1; 0,5 мг/кг соответственно.

При расчете коэффициента биологического накопления (Кбн) по Перельману [4], было показано, что Кбн для кадмия (Cd) составил 18,80, для свинца (Pb) 1,00, ртути (Hg) 34,92 и мышьяка (As) 2,09. Полученные результаты были интерпретированы следующим образом: кадмий и ртуть являются энергично накапливаемыми элементами, свинец и мышьяк относятся к элементам сильного накопления.

Таким образом, видно, что содержание таких элементов, как кадмий, свинец, ртуть и мышьяк в траве горца почечуйного находятся в допустимых пределах. При расчете коэффициента биологического накопления показано, что ртуть и кадмий относятся к энергично накапливаемым элементам, а свинец и мышьяк – к сильно накапливаемым элементам, что необходимо учитывать при заготовке растительного сырья.

### Литература:

1. Бурченко Т. В. Тяжелые металлы в лекарственных и пищевых растениях – гравилате городском и гравилате речном/Т. В. Бурченко//Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 25-27.
2. ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».
3. Полякова В.А. Влияние антропогенного загрязнения почв г. Самары на содержание фитосинтетических пигментов высшего наземного растения подорожника большого (*Plantago major*) / В. А. Полякова, О. Н. Макурина // В мире научных открытий. – 2010. – № 4. – С. 17-19.
4. Перельман А. И. Геохимия ландшафта / А. И. Перельман. – Москва : Высшая школа, 1975. – 392 с.

**РЕЗОЛЮЦИЯ  
VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Москва, 24 марта 2016 г.

В соответствии с Приказом о Плана научно-практических мероприятий ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России на 2016 год состоялась VII научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств».

Организаторы конференции: Научно-исследовательский институт фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и секция лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов.

Цель проведения конференции – рассмотрение вопросов, связанных с доклинической и клинической оценкой безопасности лекарственных препаратов в нашей стране, актуализация знаний изменений законодательной и регуляторной базы, обмен научным и практическим опытом, налаживание профессиональных контактов с отечественными и зарубежными специалистами, обсуждение главных тенденций и основных проблем в данной области, предложений путей их решения.

В настоящее время по-прежнему актуальными остаются многие вопросы, связанные с безопасностью лекарственных средств. Важность проведения ежегодных научно-практических мероприятий, посвященных актуальным проблемам оценки безопасности лекарственных средств, в период между очередными съездами была подчеркнута на симпозиуме, проводимом секцией лекарственной токсикологии Российского общества токсикологов в рамках IV съезда токсикологов России (ноябрь, 2013 г.).

На конференции были заслушаны и обсуждены доклады, посвященные оценке безопасности лекарственных средств на дорегистрационном и пострегистративном этапах их жизненного цикла. Несколько докладов были посвящены результатам токсикологических исследований лекарственных средств различного происхождения, проблемам доклинического изучения воспроизведенных препаратов. Прозвучал доклад, посвященный роли токсикологических исследований в планировании 1-ой фазы клинических испытаний инновационных лекарственных средств. Была освещена тема современных экспертных требований к объему и качеству доклинических исследований, роли фармакологической безопасности, токсикокинетических исследований, исследований фототоксичности. Заслушаны доклады, посвященные современному взгляду на роль клинической фармакологии в оценке безопасности лекарств. Несколько устных и постерных докладов посвящены по-прежнему актуальной проблеме: взаимосвязи качества и безопасности лекарственных

препаратов, разработке гармонизированных подходов к нормированию токсикологически значимых примесей. Значительная часть докладов была посвящена современной системе фармаконадзора, мониторинга безопасности, минимизации рисков, использования информационных технологий и новой приборной базы в оценке безопасности на доклиническом и клиническом этапах. С принятием новых регуляций и стремлением к гармонизации процессов фармаконадзора с международными требованиями эта научно-практическая конференция по вопросам оценки безопасности лекарственных средств получает особую актуальность, где все участники процесса могут открыто обсудить насущные проблемы безопасности лекарственных средств и выработать пути их решения. Очевидно, что при формировании системы фармаконадзора важную роль играет автоматизация всех процессов на разных этапах в связи с необходимостью обработки больших объемов данных. Все больше внимания и освещения получают вопросы организации фармаконадзора в компаниях-держателях регистрационных удостоверений. Необходимость перехода на новые стандарты и практики сбора, обработки и анализа информации, связанной с фармаконадзором, также делает актуальным и вопрос автоматизации этого процесса на предприятии. Обработка и подача спонтанных сообщений о нежелательных реакциях и явлениях в соответствии с новыми регуляциями, становится серьезной проблемой для компаний, использующих устаревшие методы подачи и обработки сообщений.

По результатам научно-практической конференции её участники отметили необходимость дальнейших исследований в направлении доклинической и клинической оценки безопасности лекарственных средств, в области гармонизации требований и рекомендаций, в том числе на этапе формирования отечественной системы фармаконадзора.

Участники конференции предложили:

– рекомендовать к публикации материалы конференции (тезисы докладов) в журналах «Сеченовский вестник» и «Токсикологический вестник».

– провести следующую ежегодную VIII научно-практическую конференцию, посвященную актуальным проблемам оценки безопасности лекарственных средств с участием представителей научной общественности, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, фармацевтических фирм-производителей.

Резолюция принята на заседании научной конференции 24 марта 2016 г.