

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, 12 изд., статья 24.2. Тяжелые Металлы (ОФС 42-0059-07)
2. Государственная фармакопея СССР: Вып.1 Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. М.: Медицина. 1987. 336 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина. 1989. 400 с.
4. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы с изменениями и дополнениями: Сборник. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 267 с.
5. Тутельян В.А., Самылина И.А., Хотимченко С.А., Гравель И.В., Булаев В.М. Оценка безопасности лекарственного растительного сырья и БАДах и фитопрепаратах/Фармация. 2009. №1. С. 3-5.
6. European Pharmacopoeia. 6.0, 2008, «Herbal drugs».
7. Japanese Pharmacopoeia, Fifteen Edition. 2007.
8. Quality control methods for medical plant materials. Geneva, World Health Organization. 1998.
9. United State Pharmacopeia 30-NF-25, 2007 <561> Articles of botanical origin». «Dietary supplements».
10. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization. 2007.
11. WHO monographs on selected medical plants. Vol. 1. 1999. Vol. 2. 2002. Vol. 3. 2007.

Comparative analysis of native and approaches to the valuation of arsenic in medical plant raw material

O.I. Tereshkina, I.A. Samylina, I.P. Rudakova, I.V. Gravel

In order to develop a draft general pharmacopoeial article "Determination of arsenic in medicinal plant raw material," conducted a comparative study of information-analytical approaches to the valuation of arsenic (methods for determining and the limits of acceptable content) in medicinal plant raw materials, medicinal plant preparations, plant-based dietary supplements, dietary supplements included in the existing domestic and foreign pharmacopoeia and regulatory guidance documents.

Key words: arsenic, determination, valuation, medicinal herbal preparations.

Критерии доклинической оценки эффективности и безопасности лекарственных растительных средств

Е.Е. Лесиовская, Т.Н. Саватеева-Любимова

ФГУН «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ» ФМБА РФ, Санкт-Петербург

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Разработаны методологические подходы к доклинической оценке эффективности и безопасности растительных препаратов и биологически активных добавок (БАД). Выявлены основные различия между растительными средствами, содержащими и не содержащими ядовитые и сильнодействующие вещества. Предложен новый вариант классификации средств природного происхождения на основании их острой токсичности. Определены основные препятствия на пути широкого внедрения растительных лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные растительные средства, биологически активные добавки к пище, эффективность, безопасность, острая токсичность, лечебные и протекторные эффекты.

Отсутствие четких критериев и методов оценки лекарственных растительных средств привело к тому, что из одного вида сырья в настоящее время производят лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище. В результате нередко случаи необоснованного назначения и нерационального дозирования растительных средств, недобросовестной их рекламы. Все это вводит в заблуждение врача и пациента и, в конечном счете, дискредитирует метод фитотерапии.

На основании многолетних исследований извлечений из лекарственных растений (ЛР), нами были разработаны методологические подходы к доклинической оценке эффективности и безопасности препаратов и биологически активных добавок (БАД). Основные растительные источники ядовитых и сильнодействующих веществ по всем своим характеристикам не отличаются от средств, полученных путем синтеза. Для них характерны следующие особенности:

– строго определенный состав, чаще – одно действующее вещество;

– фармакокинетические параметры препаратов доступны для определения;

– стандартизация осуществима физико-химическими методами;

– относительно узкий спектр лечебных эффектов и применение по строго ограниченному показанию;

– более высокая эффективность при остро развивающихся и тяжело протекающих заболеваниях;

– действие их на организм развивается быстро: как правило, в течение нескольких часов, реже – дней;

– лечебный эффект легко измерим количественно и имеет известную продолжительность во времени;

– лечебный эффект развивается при использовании препаратов в относительно узком диапазоне доз от пороговых до субтоксических;

– применение препаратов даже при соблюдении лечебных доз сопровождается прогнозируемыми побочными эффектами, среди которых нередко осложнения, угрожающие жизни;

– длительность курса лечения обычно невелика и часто лимитирована раз-

витиём побочных эффектов.

Классифицировать их достаточно легко по основному лечебному эффекту. И применение их с лечебной целью – это фармакотерапия.

Для средств на основе растений, не содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества, выпускали и продолжают производить лекарственные препараты. Для них характерны следующие особенности:

– в составе препаратов содержится, как правило, комплекс биологически активных веществ (БАВ), который не всегда полностью изучен;

– стандартизацию препаратов проводят по одной группе действующих веществ, что не гарантирует их качества;

– стандартизация физико-химическими методами затруднена или не осуществима (точнее, она производится, но только по одной группе действующих веществ);

– эффективность выше при более

полном извлечении БАВ из сырья;

– препаратам присущ относительно широкий спектр профилактических и лечебных эффектов;

– они более эффективны при профилактике, на начальных стадиях развития болезней и при вялотекущих хронических заболеваниях;

– лечебные эффекты проявляются в широком диапазоне доз, развиваются постепенно, и нередко имеют трудно определяемую продолжительность (хотя правило 2 месяцев действует);

– необходимо назначение длительными курсами со сменой применяемых препаратов 3-6 раз в течение года при многолетней (пожизненной) терапии;

– побочные эффекты возникают относительно редко, не лимитируют длительность курса терапии;

– угрожающих жизни осложнений при надлежащем применении, как правило, не возникает.

Таблица 1

Возможное разграничение безрецептурных лекарственных препаратов и БАД по эффектам и особенностям дозирования

Сравниваемые показатели	Биологически активная добавка (парафармацевтик)	Безрецептурный лекарственный препарат растительного происхождения
Этап, на котором наиболее эффективен	Маладаптация, здоровье	Предболезнь, болезнь
Место в комплексе лечебно-профилактических мероприятий	Оздоровление, компенсация алиментарного дефицита	Профилактика, лечение заболеваний
Основные эффекты	Защитные, например: актопротекторный, нейропротекторный, кардиопротекторный, ангиопротекторный, гастропротекторный, гепатопротекторный, нефропротекторный и т.д.	Лечебные, например: антидепрессивный, снотворный, антиангинальный, гипотензивный, антисекреторный, желчегонный, мочегонный и т.д.
Дозы	Минимальные, равные суточной потребности в эссенциальном компоненте пищи	Средние лечебные, желательно индивидуально подобранные

Изучение острой токсичности наиболее доступных лекарственных рас-

тений доказало, что извлечения из них не токсичны: в большинстве случаев, в

экспериментальных условиях не удается определить средние смертельные дозы – ЛД₅₀, так как не наблюдается гибели животных при введении максимально возможных доз (табл. 2).

Необходимо особо подчеркнуть, что на основании оценки острой токсичнос-

ти не представляется возможным разделение растительных лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта врача, и БАД парафармацевтиков. Но совершенно очевидно, что используемые для самолечения широкими массами людей средства не должны представлять опас-

Таблица 2

Распределение лекарственных растительных средств в соответствии с уровнем токсичности содержащихся в них действующих веществ

Характеристика токсичности лекарственного средства	ЛД ₅₀ для крыс при пероральном введении	Группа лекарственных растительных средств
Чрезвычайно токсично	Менее 5 мг/кг массы тела	1. Ядовитые новогаленовые препараты
Высокотоксично	5-50 мг/кг массы тела	2. Сильнодействующие новогаленовые и галеновые препараты
Умеренно токсично	50-500 мг/кг массы тела	3. Фитопрепараты, содержащие более или менее полный комплекс БАВ растений и не содержащие ядовитых и сильнодействующих веществ
Малотоксично	0,5 – 5 г/кг массы тела	4. Безрецептурные фитопрепараты и БАД парафармацевтики
Практически не токсично	5 – 15 и выше г/кг массы тела	5. Функциональное питание

ности для здоровья. Так, не стоит назначать детям, беременным и кормящим женщинам препараты, содержащие алкалоиды, даже такие «веками проверенные», как пустырник, мать-и-мачеха, чистотел. Алкалоиды пустырника накапливаются в тканях мозга и могут вызывать нарушения со стороны нервной системы ребенка. А производные пирролизидина, мать-и-мачехи и алкалоиды чистотела накапливаются в печени и могут вызвать повреждение гепатоцитов. При выявлении эмбриотоксического, мутагенного и аллерегизирующего действия средство не может быть зарегистрировано как безрецептурный препарат или БАД.

Успешной доклинической оценке фитопрепаратов препятствуют: а) тре-

бование выбора одного лечебного эффекта у препарата на основе сложного комплекса действующих веществ; б) недостаточное число доступных большинству исследователей адекватных моделей патологических состояний, позволяющих оценивать поливалентность эффектов ЛР; в) не четкие критерии выбора препаратов сравнения; г) отсутствие линейной зависимости «доза-эффект» для извлечений из ЛР на моделях со сложным патогенезом; д) отсутствие токсикологической классификации средств на основе ЛР. Предложены пути преодоления этих препятствий и критерии доклинической оценки профилактических, лечебных и токсических свойств лекарственных средств на основе ЛР.

Criteria for preclinical assessment of the efficiency and safety of pharmaceutical vegetable substances

E.E. Lesiovskaya, T.N. Savateeva-Lyubimova

New methodological approaches for the assessment of efficiency and safety of vegetable substances and probiotics in preclinical studies have been developed. Basic differences between vegetable substances containing poisonous and strong active agents and the ones without these agents have been revealed. An alternative way of the classification of substances of natural origin based of their acute toxicity was proposed. The major obstacles for the wide use of vegetable medical products were determined.

Key words: pharmaceutical vegetable substances, probiotics, efficiency, safety, acute toxicity, medical and protective effects.

Принципы оценки иммунологической безопасности фармацевтических продуктов

А.С. Иванова, Т.Б. Мастернак, Е.Ю. Малкина, А.И. Мартынов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

В лекарственной токсикологии под иммунотоксическим действием понимают модифицирующее влияние фармакологических средств на иммуногенез, включая иммуносупрессию и гиперстимуляцию иммунитета, способное привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска онкологических заболеваний, развитию аутоиммунной патологии и аллергизации организма.

Известно, что иммунная система способна к быстрому реагированию на изменение гомеостаза и обладает значительными резервами к самовосстановлению. Интерпретация результатов, экстраполяция полученных экспериментальных данных на человека, оценка возможного риска при применении нового фармакологического средства, адекватная клиническим ситуациям, представляет наибольшую сложность в иммунологии, следовательно, и в рассматриваемой проблеме.

Целью настоящего сообщения является обсуждение сложившихся в настоящее время подходов к экспериментальному изучению потенциального риска для иммунной системы человека применения новых лекарственных средств.

Ключевые слова: аллергизация, антителообразующие клетки, иммунотоксичность, поликлональная активность.

Данное сообщение имеет своей целью обсудить сложившиеся в настоящее время подходы к экспериментальному изучению потенциального риска для иммунной системы человека применения новых лекарственных средств.

В лекарственной токсикологии под иммунотоксическим действием понимают модифицирующее влияние фармакологических средств на иммуногенез (иммуно-

супрессию и гиперстимуляцию иммунитета), способное привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска онкологических заболеваний, развитию аутоиммунной патологии и аллергизации организма [1].

В отличие от установленных протоколов доклинического изучения общетоксического действия, методологические и методические вопросы исследования

иммунотоксического действия до настоящего времени остаются предметом поиска и дискуссий во всем мире [2, 3].

Из-за сложности организации иммунной системы, значительных различий в иммунном ответе животных и человека на многие лекарственные препараты, на сегодняшний день не существует единого подхода, позволяющего адекватно оценить возможную иммунную дисфункцию, вызванную введением фармакологических препаратов. Требуется структурный подход, адаптированный к свойствам препарата и отдельным клиническим ситуациям. Методы тестирования разных аспектов иммунологической реактивности организма животных должны систематически анализироваться, пересматриваться для оценки их адекватности, воспроизводимости, надежности и обоснованности [4].

Широко используемый в настоящее время в лекарственной токсикологии подход к иммунотоксическим исследованиям предусматривает несколько этапов [5, 6, 7]. На первом этапе проводится анализ данных литературы о влиянии на иммунную систему аналогов или близких по действию или химической структуре препаратов, результатов исследований периферической крови, костного мозга, оценки фагоцитарной и бактерицидной активности фагоцитов различной локализации (периферической крови, перитонеального экссудата, купферовских клеток), гистологии иммунокомпетентных органов, полученных при изучении подострой токсичности тестируемого препарата. При этом окраска органов иммуногенеза азуром 2 и эозином вместо гематоксилина, традиционно используемого в токсикологии, позволяет оценить зональную принадлежность и степень дифференцировки иммунокомпетентных клеток [6].

Учитывая высокий компенсаторный потенциал иммунной системы и быстрый многофакторный характер ее реагирования, свидетельством значимых поломок иммунитета может быть нарушение интегральных эффекторных реакций [9]. С этой точки зрения, на первом этапе наибольшего внимания заслуживает оценка способности иммунной системы к выработке антител в ответ на инфекционные и неинфекционные корпускулярные антигены, так как в гуморальном иммунном ответе участвуют все основные клетки иммунной системы [6]. Этот процесс включает главные этапы иммунного реагирования: фагоцитоз, презентацию антигена, распознавание, активацию, пролиферацию, созревание, синтез специфических антител и др., а также сопровождается каскадом цитокиновых реакций. Оценка гуморального иммунного ответа на однократное введение тестируемого препарата в широком диапазоне доз позволяет выявить активную дозу и характер влияния на иммунную систему (активация или супрессия).

Оценку клеточного иммунитета традиционно проводят с использованием реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), при введении определенных антигенов (эритроциты барана, туберкулин, овоальбумин, тринитробензолсульфоновая кислота (ТНБС) и др.). Эти исследования дают возможность изучать влияние на продукцию сенсибилизированными лимфоцитами медиаторов, вовлекающих клетки мононуклеарных фагоцитов в иммунный ответ, и оценивать влияние на функциональную активность Т-системы иммунитета. При использовании в реакции гиперчувствительности замедленного типа ТНБС, образующего комплексы с белками организма, удастся модели-