

ности нарушение условий культивирования клеток и упрощение процесса очистки, влечет за собой отклонения в структуре конечного продукта и соотношении изоформ, является причиной наличия дополнительных бактериальных эндотоксинов и, как следствие, причиной повышенной иммуногенности – одной из основных проблем, связанных с разработкой биоаналогов.

В законодательство Европейского союза в 2003 г. введены понятия биологического лекарственного средства, воспроизведенного лекарственного средства (биоаналог), при этом особо оговорено, что понятие биоаналог не соответствует понятию дженерик. В 2006 г. ЕМЕА были утверждены новые требования к регистрации биоаналогов, включающие доклинические и клинические сравнительные исследования, а также введен дополнительный мониторинг для нежелательных явлений в течение первого года применения их в клинике.

В Российской Федерации отсутствует понятие «биологического лекарственного средства», «воспроизведенного биологического лекарственного средства». Биоаналоги регистрируются по тем же правилам, что и дженерики. Дополнительные исследования по их эф-

фективности, безопасности в настоящее время не требуется. Таким образом, отечественный фармрынок не имеет нормативно-правовой базы для более тщательного отбора и контроля за этими препаратами, что может привести к побочным реакциям у больных. Для повышения гарантий безопасности биотехнологических препаратов для серийно выпускаемых биоаналогов должен быть обязательным тест на «Аномальную токсичность» или «Безопасность», разработанный на доклиническом этапе исследований с выполнением *in vivo* или *in vitro*.

### Выводы

В настоящее время отечественный фармацевтический рынок не имеет нормативно-правовой базы для более тщательного отбора и контроля генно-инженерных лекарственных средств, что может привести к проявлению побочных реакций у больных. Для повышения гарантий безопасности серийно выпускаемой продукции в нормативную документацию должен быть включен тест на «Аномальную токсичность» или «Безопасность», разработанный на доклиническом этапе исследований с выполнением *in vivo* или *in vitro*.

## Some problems of toxicity evaluation for the biotechnological products

N.P. Neugodova, G.V. Dolgova, A.V. Gavrikov

The drugs obtained with recombinant DNA technology should be controlled to «abnormal toxicity» test, but not in laboratory animals test (*in vivo*), and with methods based on fundamental biology and cytology researches. That is in cell-cultures tests or in microorganisms (bacteria) tests.

**Key words:** recombinant DNA technology drugs, abnormal toxicity.

## Проблемы разработки и оценки безопасности нанофитопрепаратов

С.В. Луценко<sup>1</sup>, М.В. Дмитриева<sup>2</sup>, Н.Б. Фельдман<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – НИИ Фармации Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup> – Кафедра биотехнологии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна [oiter@rambler.ru](mailto:oiter@rambler.ru)

Получен нанофитопрепарат флаволигнана силибинина на основе фосфатидилхолина и холестерина и изучена его гепатопротекторная, противоопухолевая и антиангиогенная активность. Нанофитопрепарат обладает значительно более высокой активностью по сравнению со свободным флаволигнаном, что связано с увеличением растворимости и биодоступности препарата и его избирательным накоплением в печени и опухолевой ткани. Нанофитопрепарат силибинина может применяться при терапии патологий печени и различных опухолей.

**Ключевые слова:** флаволигнаны, силибинин, нанофитопрепарат, терапия.

В исследовании молекулярных механизмов биологической активности растительных флаволигнанов в последние годы достигнут значительный прорыв, позволяющий с оптимизмом рассматривать новые стратегии борьбы с онкологическими и другими заболеваниями. Изучение путей и возможностей терапии патологий печени и подавления опухолевого процесса с помощью флаволигнанов, представляет актуальную научно-практическую задачу, решение которой может внести существенный вклад в современную молекулярную медицину и клиническую онкологию [1]. Помимо гепатопротекторных и противоопухолевых свойств растительных флаволигнанов, важной составляющей частью их биологической активности является недавно открытая способность к подавлению ангиогенеза [2-6].

Важным инструментом повышения терапевтической эффективности является применение флаволигнанов в составе липосомных или полимерных наночастиц, полученных с использованием методов современной биотехнологии и

нанобиотехнологии [7]. В связи с этим, разработка, изучение биологической активности и биобезопасности наносомных форм флаволигнанов является одной из актуальных задач современной медицины, имеющих важное теоретическое и прикладное значение.

Нами был получен нанофитопрепарат флаволигнана силибинина на основе фосфатидилхолина и холестерина, и изучена его гепатопротекторная активность *in vivo* в отношении токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом у крыс при внутривенном и внутрижелудочном введении препарата. Показано, что нанофитопрепарат обладает выраженным репаративным действием в отношении клеток печени, снижая активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и содержание общего билирубина в сыворотке крови опытных животных в 2-3 раза эффективнее, чем препарат свободного силибинина. продемонстрировано, что у экспериментальных животных с модельным острым токсическим гепатитом гепатопротек-

торное действие внутривенно введенного нанофитопрепарата в отношении клеток печени выражено значительно сильнее, чем при его пероральном введении, что делает возможным снижение терапевтической дозы при парентеральном применении.

Исследование противоопухолевого действия нанофитопрепарата проводилось на мышах с привитыми солидными опухолями мышинной меланомы В16. Активность препарата сравнивали с активностью свободного силибинина. В ходе исследования было продемонстрировано, что нанофитопрепарат обладает значительно более выраженной противоопухолевой активностью по сравнению со свободным силибинином, приводя к существенному торможению роста опухоли (до 65%) и увеличению средней продолжительности жизни леченых животных (57%).

Таким образом, нанофитопрепарат на основе силибинина обладает значительно более высокой гепатозащитной и противоопухолевой активностью по сравнению со свободным флаволигнаном, что связано с увеличением растворимости и биодоступности препарата и его избирательным накоплением в печени и опухолевой ткани. Силибинин в форме фосфолипидных наночастиц может применяться при терапии патологий печени и опухолей различного генеза.

Для исследования влияния нанофитопрепарата на процесс ангиогенеза использовали *in vitro* анализ развития капилляров в матригеле, имитирующем препарат внеклеточного матрикса. Данный метод достаточно полно отражает процесс неоваскуляризации, происходящий *in vivo*, и основан на наблюдении и подсчете количества капиллярных трубок, образующихся в матригеле под воздействием исследуемых препаратов.

Результаты исследования показали, что применение нанофитопрепарата дозозависимо препятствует образованию капилляроподобных структур из эндотелиальных клеток HUVEC. Наши предварительные данные свидетельствуют о том, что необходимы дальнейшие исследования, направленные на определение возможности использования нанофитопрепарата на основе силибинина для лечения патологий, связанных с нарушением ангиогенеза.

Применение нанофитопрепаратов нового поколения может позволить разработать новые эффективные терапевтические стратегии и значительно расширить арсенал средств лечения различных патологий печени и онкологических заболеваний.

#### Список литературы

1. Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Луценко Е.В., Быков В.А. Растительные флаволигнаны. Биологическая активность и терапевтический потенциал. М. 2006. 236 с.
2. Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Луценко Е.В., Быков В.А. Нанобиотехнология и медицина. М. 2010. 280 с.
3. Jiang C., Agarwal R. and Lu J. Anti-Angiogenic Potential of a Cancer Chemopreventive Flavonoid Antioxidant, Silymarin: Inhibition of Key Attributes of Vascular Endothelial Cells and Angiogenic Cytokine Secretion by Cancer Epithelial Cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. vol. 276. P. 371-378.
4. Lahiri-Chatterjee M., Katiyar S.K., Mohan R.R. and Agarwal R. A Flavonoid Antioxidant, Silymarin, Affords Exceptionally High Protection Against Tumor Promotion in Sencar Mouse Skin Tumorigenesis Model // *Cancer Res.* 1999. vol. 59. P. 622-632.

5. Pares A., Planas R., Torres M. et al. Effects of Silymarin in Alcoholic Patients with Cirrhosis of the Liver: Results of a Controlled, Double-Blind, Randomized and Multicenter Trial // *J. Hepatol.* 1998. vol. 28. P. 615-621.

6. Pepping J. Milk Thistle: Silybum Marianum // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1999. vol.56. P. 1195-1197.

7. Saller R., Meier R. and Brignoli R. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases // *Drugs.* 2001. vol. 61. P. 2035-2063.

## Problems of development and estimation of safety of nanophytopreparations

S.V. Lutsenko, M.V. Dmitrieva, N.B. Feldman

The nanophytopreparation of flavonolignan silybinin was produced on a basis of phosphatidylcholine and cholesterol and its hepaprotective, antitumor and antiangiogenic activities were studied. The nanophytopreparation showed much higher activity in comparison with free flavonolignan that is connected with increase in solubility and bioavailability of a preparation and its selective accumulation in a liver and a tumoral tissues. The nanophytopreparation of silybinin can be applied at therapy of pathologies of a liver and various tumors.

**Key words:** flavonolignanes, silybinin, nanophytopreparation, therapy.

## Использование модели гиперлипидемии и атеросклероза у крыс в токсикологическом эксперименте

Л.В. Крепкова

ВНИИ лекарственных и ароматических растений Россельхозакадемии, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна [oiter@rambler.ru](mailto:oiter@rambler.ru)

Для повышения надежности результатов доклинического изучения гиполлипидемических лекарственных средств предложено использовать модель гиперлипидемии и атеросклероза у крыс, которую вызывали с помощью атерогенной диеты с добавлением мерказолила, солей кальция и витамина D2. Экспериментальная модель атеросклероза у крыс характеризовалась развитием гиперлипидемии, увеличением вязкости крови, атеросклеротическими изменениями в стенке сосудов и внутренних органах. Использование модели патологии позволяет расширить знания о механизмах лечебного действия изучаемых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** модель гиперлипидемии и атеросклероза, крысы, токсикологические исследования.

В настоящее время доклинические карственных препаратов и их готовых токсикологические исследования лекарственных форм проводят на здо-