

Изучение токсичности лекарственных средств *in vitro* при оценке их токсикологического взаимодействия

Т.А.Гуськова, Р.Д.Сюбаев, И.Н.Немкова, Г.Н.Енгальчева

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Разработка эффективных методов оценки безопасности взаимодействия лекарственных средств (ЛС) является актуальной задачей в связи с широкой распространенностью комбинированной фармакотерапии. В настоящее время наиболее адекватным для оценки безопасности комбинаций ЛС принято считать подход, включающий два взаимосвязанных направления: прогнозирование токсикологического взаимодействия и экспериментальное исследование комбинации ЛС. Одним из перспективных направлений оценки безопасности комбинаций ЛС следует считать применение высокопроизводительных методов.

Цель. Создание адекватного метода изучения токсичности ЛС *in vitro* для оценки их токсикологического взаимодействия.

Материалы и методы

Анализ методической базы изучения цитотоксического действия *in vitro*, используемой в экспериментальной биологии и медицине.

Результаты и их обсуждение

Экспериментальное изучение токсичности сочетанного применения ЛС является основным источником наиболее достоверной информации о потенциальных токсических свойствах комбинации ЛС и эффектах взаимодействия, включая токсические эффекты, которые не мони-

торируются в клинике. Необходимость полноценного доклинического изучения токсических свойств новой комбинации ЛС обусловлена тем, что комбинированный препарат следует рассматривать как оригинальное комплексное вещество, которое обладает уникальными фармакологическими, фармакокинетическими и токсическими свойствами. Рекомендуемая стандартная программа токсикологических исследований включает изучение общетоксического действия (в остром и субхроническом эксперименте) и специфических видов токсичности комбинации ЛС и отдельных компонентов комбинации, что позволяет выявить и оценить эффекты токсикологического взаимодействия. Изучение токсичности комбинации без сравнения с действием отдельных компонентов комбинации допустимо, но малоинформативно, поскольку не позволяет оценить характер и выраженность эффектов токсикологического взаимодействия. Теоретически возможно также сравнение результатов экспериментального изучения комбинации с литературными данными о токсичности компонентов, однако подобный анализ редко оказывается успешным из-за многочисленных несовпадений или отсутствия достаточной информации об условиях цитируемых экспериментов. Экспериментальное изучение общетоксического действия комбинации в субхроническом эксперименте преследует две цели: а) оценить токсикологическую адекватность предлагаемого режима до-

зирования и профиль токсичности ЛС при комбинированном применении фиксированной или нефиксированной комбинации и б) выявить эффекты токсикологического взаимодействия и оценить их возможную клиническую значимость (сравнение ожидаемого прогнозируемого и фактического спектра токсичности комбинации).

В соответствии с принципом «3R» эксперименты на животных, как ожидалось, должны иметь тенденцию к сокращению по разным соображениям, в том числе, этическим. Однако на практике эта тенденция не находит кардинального воплощения. По-прежнему, несмотря на значительный прогресс в использовании принципиально новых и тонких методов экспериментальных медико-биологических исследований, стандартные эксперименты *in vivo* остаются незаменимыми и наиболее релевантными для экстраполяции экспериментальных эффектов ЛС на человека. Вместе с тем, очевидно преимущество, целесообразность, и, даже, вынужденная необходимость использования альтернативных методов исследования *in vitro* в тех случаях, когда громоздкий дизайн экспериментов имеет высоко затратный характер. Изучение токсичности многокомпонентных взаимодействий может оказаться чрезвычайно громоздким, если учесть что для адекватного выявления эффектов взаимодействия необходимо сравнивать экспериментальные группы отдельных препаратов и их комбинаций. Если добавить варьирование доз, то можно получить практически невыполнимую задачу. При этом очевидны значительные материальные и временные затраты, связанные с выполнением стандартных экспериментальных программ по углубленному изучению многокомпонентных

комбинаций. Анализ методических приемов при проведении планируемых исследований токсикологического взаимодействия с использованием методов *in vitro* показывает, что они могут обеспечить соблюдение практически всех принципиально важных условий для изучения лекарственного взаимодействия, к которым следует отнести возможности оценки: 1) характера и динамики эффекта; 2) зависимости токсического эффекта от дозы/концентрации; 3) обратимости выявленных эффектов; 4) характера взаимодействия (аддитивность, потенцирование, антагонизм); 5) статистической достоверности данных и вычисляемых на их основе кардинальных параметров, таких как «ингибирующая концентрация» (ИК50) и другие параметры.

Ожидаемые выгоды и недостатки применения токсикологических методов исследования *in vitro*:

1) высокая производительность и пригодность для использования в скрининговых экспериментальных программах, позволяющих проводить тестирования больших массивов комбинаций ЛС;

2) практически неограниченные возможности тестирования многокомпонентных лекарственных форм препаратов;

3) оценка прямого токсического действия ЛС на клетку (мишень) позволяет использовать полученные данные для анализа механизма токсических эффектов;

4) общие недостатки и возможные технические проблемы экспериментов *in vitro*, как правило, связаны с оценкой относительной экстраполяционной адекватности их условий в сравнении с условиями экспериментов *in vivo*, а также со степенью растворимости исследуемых веществ.

Вывод

Сформулирован методологический подход к использованию методов *in vitro* для изучения токсикологического взаимодействия ЛС.

Список литературы

1. *Гуськова Т.А., Волков А.Б., Еськов А.П., Каюмов Р.И.* Ускоренная оценка токсичности потенциальных фармакологических средств и новых химических соединений с помощью клеточного тест-объекта // Всесоюзная конф. Оценка фармакологической активности фармакологических соедине-

ний. Принципы и подходы: Тезисы докладов. Купавна. 1989. – С. 102.

2. *Каюмов Р.И., Еськов А.П., Ланно В.Г., Бобрович В.В.* Биологическая экспресс-оценка химической опасности полимеров медицинского назначения // VIII Всесоюзный науч. симпозиум «Синтетические полимеры медицинского назначения»: Тезисы докладов. Киев, 1989. – С. 182-183.

3. *Каюмов Р.И., Еськов А.П., Ланно В.Г., Бобрович В.В.* Контроль токсичности полимерных изделий медицинского назначения при промышленном выпуске методом *in vitro* // IX Всесоюзный науч. Симпозиум «Синтетические полимеры медицинского назначения». Тезисы докладов. Звенигород, 1991. – С. 159.

Определение антиоксидантной активности лекарственных средств, бадов и лекарственного растительного сырья

Е.Ю.Демченкова, В.П.Пахомов

Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздрава, Москва

Известно, что всем тканям человека свойственен процесс свободно-радикального окисления органических молекул. Наиболее важен этот процесс для построения и обновления структурных липидов клеточных мембран, а также для синтеза ряда гормонов. Регулирование процессов свободнорадикального окисления и уровня, накапливающихся при этом в клетках организма перекисных радикалов, осуществляется защитной антиоксидантной системой – одним из звеньев сложной системы адаптации организма.

Под влиянием на организм человека неблагоприятных экологических факторов, повышенных физических и эмо-

циональных нагрузок, а также при длительных заболеваниях и в процессе старения свободно-радикальное окисление в организме активизируется. Защитная антиоксидантная система перестает справляться со своей функцией регулятора содержания свободных радикалов и, вследствие этого, возникает цепная реакция с накоплением в организме избыточного количества активных радикалов – развивается синдром перекисидации, что требует применения лекарственных средств обладающих антиоксидантными свойствами. У различных лекарственных средств существует большая вариабельность антиоксидантной активности, следовательно, необхо-