

## **РОЗДІЛ "ПРОБЛЕМИ ТОКСИКОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КЛІНІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ"**

### **ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ЗВ'ЯЗОК МІЖ БІОТРАНСФОРМАЦІЄЮ ТА ТОКСИЧНІСТЮ**

Коваленко В.М.

*Державна установа "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", Київ*

В сучасній клінічній практиці широко розповсюдженим є комбіноване застосування ліків, пов'язане з наявністю у пацієнта декількох захворювань або недостатньою ефективністю монотерапії. За комбінованої терапії виникає ризик небезпечних ефектів взаємодії лікарських засобів, що є серйозною клінічною проблемою, яка досі залишається невирішеною.

Основні механізми токсичності внаслідок взаємодії ліків пов'язані зі зміною їх фармакокінетики та біотрансформації за участі цитохромів Р-450. В організмі людини існує біля 50 різних видів цитохрому Р-450, і лише шість з них (СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1, СYP3A4) мають відношення до метаболізму ліків. На активність цитохромів Р-450 впливають безліч ендogenous та екзогенних факторів — стиль життя, вік, стать, генетичний поліморфізм, харчування, захворювання тощо, які відповідають за формування індивідуальних особливостей роботи ферментів Р-450 та визначають ефекти лікарської взаємодії.

Інгібування метаболізму лікарських засобів є найбільш частою причиною клінічно значимої медикаментозної взаємодії, що призводить до небажаного зростання концентрації препарату в крові та унеможливує його адекватний метаболізм і, як наслідок, надлишкове накопичення в організмі. Важливою властивістю деяких різних за структурою діючих речовин лікарських засобів є їх здатність за умов повторного введення індукувати цитохром Р-450 шляхом збільшення швидкості його синтезу та/або зниження фармакологічної активності індуктора та спільно введених з ним ліків. Якщо в даному випадку ліки метаболізують до реактивних метаболітів, така індукція здатна посилити опосередковану метаболітами тканинну токсичність.

Ізоферменти цитохрому Р-450 знаходяться переважно в печінці, але також виявлені в тонкому кишківнику, легенях, нирках, мозку, гонадах та тканинах деяких інших органів. За останні роки досягнуто значний прогрес у розкритті механізмів індукції більшості ізоформ цитохрому Р-450 в печінці. Проте даних щодо процесів індукції ксенобіотиками генів цитохромів у позапечінко-

вих клітинах вкрай мало. Хоча величина метаболічних можливостей та значимість позапечінкового метаболізму речовин в загальному кліренсі організму нижча у порівнянні з біотрансформацією, що відбувається в печінці, експресія ферментів в багатьох позапечінкових тканинах робить значний внесок в загальну біотрансформацію ліків, проліків та проканцерогенну активність, а також визначає системний вплив.

Нами виявлено, що за умов сумісного внутрішньошлункового введення шурам-самцям засобів фармакотерапії туберкульозу (етамбутолу, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду) протягом 60 днів в дозах, що відповідають терапевтичним для людини, порушується співвідношення в печінці ізоформ СYP2E1, СYP2C та СYP3A, залучених до метаболізму ряду ендogenous субстратів та біотрансформації більшості лікарських засобів. За вказаних умов експерименту профіль експресії СYP2E1, СYP 2C та СYP 3A у сім'яниках шурів відрізняється від такого у печінці, що свідчить про тканинну специфічність дії зазначених ізоформ цитохрому Р-450. Позапечінковий метаболізм здатен визначати локальні ефекти лікарських засобів і впливати на їх фармакологічну та токсикологічну дію в різних тканинах. До того ж, на відміну від нарізного, сумісне введення протитуберкульозних засобів призвело до суттєвих морфологічних, морфометричних та функціональних порушень з боку репродуктивних органів самців шурів. Отже, з огляду на потенційний ризик неочікуваної взаємодії ліків та токсичних проявів фармакотерапії поряд з печінкою важливо також враховувати взаємозв'язок між позапечінковим метаболізмом та токсичністю стосовно інших органів-мішеней.

### **ПІДХОДИ ДО МОНІТОРИНГУ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ВІДПОВІДНІСТЬ ПРИНЦИПАМ GLP ГРУПОЮ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ.**

Таніна С.С.\*, Бондаренко Л.Б., Полешко Ф.Ф.,  
Тишкін С.М.

*ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН  
України", Київ, Україна*

В нашій установі починаючи з 1994 року розпочата робота по створенню структури, яка б відповідала принципам GLP. З цією метою декілька підрозділів, що приймають участь у дослідженнях токсичності та фармакології безпеки пройшли передінспекційні аудити та, починаючи з 2004 року двічі були атестовані європейськими інспекторами на відповідність принципам GLP. Невід'ємною складовою GLP є моніторинг досліджень та дослідницької організації тобто здійснення незалежного контролю

лю якості (QA) та внутрішнього контролю якості (QC). До функцій QA входять: інспекція процедур, які виконуються, для того, щоб визначити відповідність затвердженим СОП (тобто, виконання процедур за затвердженими СОП, кількість яких в нашій установі, разом з меморіальними СОП сягає 1000), а, при наявності відхилень — звітування про це керівництву; перевірка плану/протоколу дослідження на відповідність вимогам GLP та складання відповідного звіту; інспекція правильного виконання процедури внутрішнього контролю якості до початку та під час тестування (наприклад, при використанні реактивів, аналізаторів, тощо); оцінка правильного виконання процедур у відповідності до СОПів (чи затверджена процедура перевірки або внутрішнього контролю якості в СОП) та інших процедурних документів (вимог); звітування керівництву у разі відсутності внутрішнього контролю якості на певному етапі виконання процедур; перевірка результатів проведених експериментів, їх документального оформлення та звітування керівництву стосовно виявленого; інспекція заключного звіту з встановленням відповідності до протоколу дослідження та до отриманих первинних даних; формування інспекційного звіту та висновків щодо цілісності дослідження та відповідності вимогам GLP. Персонал групи контролю якості (ГКЯ) повинен бути незалежним, тобто, не залученим до досліджень, та його діяльність повинна знаходитись за межами діяльності дослідницької групи. Для свідомого моніторингу досліджень ГКЯ повинна мати пакет документів, які будуть виконувати довідкову роль. До таких документів можливо віднести: документи щодо тренінгу персоналу та кваліфікаційні дані на кожного співробітника; документи на прилади (перевірочні листи); документи на тест-системи (інформація щодо постачальників, сертифікати на тварин, корми, підстилку, воду); СОПи (адміністративні та такі, що регламентують всі види діяльності у підрозділах під час проведення дослідження); плани приміщень (розміщення обладнання, включаючи біологічну клініку); інформація щодо постачальників (реактивів, посуду, обладнання, тварин, матеріалів, тощо); головний план робіт. В нашій установі ГКЯ контролює ведення обліку та перегляду СОП, а також збереження меморіального файлу СОП в архіві. Відповідно до затверджених процедур починаючи з 2003 року безперервно проводяться тренінги персоналу. Наш досвід проведення десятків GLP досліджень свідчить про існування певних труднощів при роботі з контрактними організаціями щодо своєчасного отримання необхідних супровідних документів, які б не відхилялись від вимог, зазначених у наших процедурах. Крім означених документів співробітники групи контролю якості повинні ма-

ти персональні СОПи та програму забезпечення якості в даній організації (установі), постійно накопичувати досвід роботи. Перед початком кожної перевірки (аудиту) чи інспекції представник групи контролю якості перевіряє свій примірник плану/протоколу дослідження та дає оцінку його якості, відповідності фаз дослідження одна до одної, відповідності плану/протоколу існуючим ресурсам та принципам GLP. Набір заздалегідь створених форм перевірки, що розробляються у нас з 2003 року, спрощують контроль стандартних процесів дослідження (тобто, моніторинг процедур, які виконуються на постійній основі). Також, починаючи з 2003 року перевіряється поточна інформація в головному плані робіт та створюється план перевірок/інспекцій. За наявності всіх документів та керуючись ними створюється програма забезпечення якості дослідження. Таким чином у нашій установі з 1994 року накопичено не лише практичний досвід проведення GLP досліджень, але й створена цілісна система їх моніторингу.

#### **НОВЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ-РЕГУЛЯТОРОВ ПРОЦЕССОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ**

Морозович Ю.А., Карацуба Т.А., Бондаренко Л.Б., Коваленко В.Н.

*ГУ "Институт фармакологии и токсикологии  
Академии медицинских наук Украины",  
Киев, Украина*

За последние годы возросло понимание важности комплексного изучения последствий применения лекарственных средств, оптимизации способов мониторинга побочных эффектов и переоценки значений их токсичности на основе новых достижений в геномике и протеомике. Одной из ведущих составляющих изучения лекарственных средств, при их длительном применении, является оценка гематологических показателей тест-систем, то есть комплексная оценка состояния системы кроветворения.

Были проведены расширенные исследования гематологических показателей крови лабораторных животных на автоматическом гематологическом анализаторе MYTHIC 22 (C2 Diagnostics, Франция) в норме и при введении различных лекарственных средств. Анализ данных позволил выявить наиболее чувствительные показатели для моделирования различных патологий системы кроветворения. В частности снижение маркера для дифференциальной диагностики тромбоцитоза — относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, сопровождается развитием тромбогеморрагических осложнений при длительном приеме ряда лекарственных средств. При этом отклонение от нормы достигало 42–64 %. Исследо-