

лю якості (QA) та внутрішнього контролю якості (QC). До функцій QA входить: 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-

вание влияния цитостатиков на гематологические показатели крови лабораторных животных, позволило выявить наиболее ранние маркеры иммунотоксического действия данных препаратов, разработать и запатентовать 2 экспериментальные модели для экспресс-оценки специфического иммуномодулирующего эффекта препаратов биотехнологического происхождения. Была разработана новая комбинированная модель нейтропении и анемии, предусматривающая использование винкристина сульфата (ЗАО "Биолик", Украина) в дозе 0,52 мг/кг, 2 раза, через 7 дней. Модель реактивного тромбоцитоза получили при однократном внутривенном введении аналогичного цитостатика (Фармахеми Б.В., Нидерланды).

Комбинированная модель нейтропении и анемии была использована для изучения новых проявлений фармакологической активности препарата биотехнологического происхождения Нейпоген (рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G-CSF), (Roche, Швейцария) — стимулятора лейкопоза. Нейпоген нормализовал процентное содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови. Однако, биологическое действие Нейпогена на кровь мышей этим не ограничивалось. На нашей модели Нейпоген продемонстрировал также способность нормализовать содержание гемоглобина, средний объем эритроцитов, средние содержание гемоглобина в эритроците. Полученные данные дают основание для использования данного препарата в качестве регулятора не только лейкопоза, но и эритропоза.

ВЛИЯНИЕ ПИРАЗИНАМИДА НА АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ КОЛЛАГЕНОВ I И II ТИПА

Бондаренко Л.Б., Коваленко В.Н.

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

Треть населения нашей планеты инфицирована микобактериями туберкулеза, и количество новых случаев все возрастает. Ситуация становится еще серьезней если принять во внимание, что прямое воздействие *Mycobacterium tuberculosis* сопровождается широким спектром сопутствующих туберкулезу патологий, среди которых одно из ведущих мест принадлежит патологиям соединительной ткани. Как туберкулез сам по себе, так и противотуберкулезная химиотерапия способны вызывать серьезные нарушения в содержании и структуре основных соединительнотканых белков — коллагенов, приводящих к возникновению язвенных поражений кожи, серьезным нарушениям формирования и функционирования опорно-двигательного аппарата,

а также поражениям суставов. В мировом масштабе число таких случаев ежегодно составляет около 19-38 миллионов. Это обуславливает актуальность исследования таких изменений для оптимизации стандартных схем противотуберкулезной химиотерапии и сведения к минимуму ее побочных эффектов.

Коллагены I и II типа составляют основу соединительнотканых белков кожи, костной ткани и хрящей. Целью данного исследования было изучение влияния различных доз туберкулоstaticа пиразинамида на аминокислотный состав коллагенов I и II типа. Эксперименты проводились на белых крысах самцах линии Вистар (160-200 г массы тела). Животные были разделены на три группы: I — получала пиразинамид 1000 mg/kg массы тела/день, II — в дозе 2000 mg/kg массы тела/день, в обеих группах препарат вводился 60 дней; III- контроль. Через 60 дней эксперимента животные всех групп умерщвлялись и из их кости, кожи и хряща выделялись коллагены I и II типа, аминокислотный состав которых исследовался с использованием аминокислотного анализатора AAA-881 (Чехия). Изучение влияния различных доз пиразинамида на коллагены I и II типа кости, кожи и хряща крыс продемонстрировало наличие достоверных дозо-зависимых количественных и качественных изменений этих соединительнотканых белков по сравнению с контролем. Отмеченные нами изменения в аминокислотном составе коллагенов оказывают влияние на их физико-химические свойства. Снижение содержания пролина неизбежно отразится на структуре и свойствах коллагеновой спирали (механическая прочность, жесткость, упругость). Нарушение соотношений между аминокислотными остатками гидроксипролина, лизина и гистидина способно серьезно отразиться на количестве и типе шивок коллагеновых структур, а следовательно и на прочности и эластичности коллагенового матрикса. Изменения содержания аргинина, аспарагиновой кислоты, треонина, серина и глутаминовой кислоты могут изменить поверхностный заряд коллагеновых молекул и ход процессов осификации, тогда как изменения количества остатков изолейцина, тирозина и фенилаланина может воздействовать на степень жесткости коллагеновой спирали. Помимо этого, от содержания остатков аргинина, глицина и аспарагиновой кислот зависит число доменов Arg-Гли-Асп, ответственных за процессы адгезии клеток на коллагеновых структурах и число локусов, отвечающих за взаимодействие шаперонов в процессе процессинга проколлагена в коллаген. Сравнение этих результатов с данными литературы и ранее полученными нами результатами о влиянии на аминокислотный состав коллагенов I и II типа секостероидов, гормонов, ряда аминокислот, актиномицина D дает