



Державне підприємство
«Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України»

ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ

доклінічні дослідження

Київ
ВД «Авіцена»
2020

Державне підприємство
«Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України»

ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За загальною редакцією
академіка НАМН і члена-кореспондента НАН України
І. М. Трахтенберга

Київ
ВД «Авіцена»
2020

УДК 615.9
Л56

Редакційна колегія

Голова

І. М. Трахтенберг, академік НАМН і член-кореспондент НАН України

Заступник голови

Т. М. Думенко, кандидат медичних наук

Відповідальний секретар

О. Л. Апихтіна, кандидат медичних наук

Члени редакційної колегії

О. Г. Резніков, академік НАМН і член-кореспондент НАН України

І. С. Чекман, член-кореспондент НАМН і НАН України

О. П. Яворовський, академік НАМН України

Н. М. Дмитруха, доктор біологічних наук

Авторський колектив

О. Л. Апихтіна, І. Ф. Бєленічев, Р. П. Брухно, Н. О. Горчакова, Н. М. Дмитруха,
Т. М. Думенко, В. М. Коваленко, Є. Л. Левицький, О. Г. Резніков, І. М. Трахтенберг,
Т. В. Хількевич, І. С. Чекман, О. П. Яворовський

Л56 Лікарська токсикологія. Доклінічні дослідження; за загальною редакцією академіка НАМН і члена-кореспондента НАН України І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2020. 544 с.

ISBN 978-617-7597-26-0 (дод. наклад)

ISBN 978-617-7597-21-5

У монографії висвітлено наступне коло питань: зміст, предмет і задачі лікарської токсикології, історичні та сучасні аспекти її розвитку, критерії, показники і тести доклінічних токсикологічних досліджень, підходи до оцінки гострої, субхронічної та хронічної токсичності препаратів, їхньої токсикокінетики, токсикодинаміки та фармакології безпеки, розвитку побічних реакцій. В окремих розділах приділено увагу особливостям імунотоксичної дії лікарських засобів, оцінці їхнього генотоксичного та канцерогенного потенціалу, питанням функціонального тератогенезу. Надано відомості щодо принципів і підходів до проведення дезінтоксикаційної терапії та наведено характеристику основних антидотів, які застосовуються для лікування гострих отруєнь. Наведено основні нормативні та методичні документи, які регулюють відповідне коло питань.

Для науковців — токсикологів, фармакологів, фармацевтів, розробників лікарських засобів, фахівців з клінічної та профілактичної медицини.

ISBN 978-617-7597-26-0 (дод. наклад)
ISBN 978-617-7597-21-5

© ДП «Державний експертний центр МОЗУ», 2019
© Колектив авторів, 2019
© ТОВ «ВД «Авіцена», 2019
© ДП «Державний експертний центр МОЗУ», 2020
© Колектив авторів, 2020
© ТОВ «ВД «Авіцена», 2020

ЗМІСТ

Передмова	5
Розділ 1. Лікарська токсикологія — роль і місце в доклінічних дослідженнях лікарських засобів	
<i>І. М. Трахтенберг, Т. М. Думенко, О. Л. Апихтіна</i>	11
Розділ 2. Досвід токсикологічних досліджень викладачів кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця	
<i>І. С. Чекман, Н. О. Горчакова</i>	41
Розділ 3. Дослідження токсичності та безпеки лікарських засобів в ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України»	
<i>І. М. Трахтенберг, О. Л. Апихтіна, Н. М. Дмитруха</i>	56
Розділ 4. Окремі аспекти токсикометрії, токсикокінетики та токсикодинаміки лікарських засобів	
<i>О. П. Яворовський, О. Л. Апихтіна, Р. П. Брухно</i>	136
Розділ 5. Генотоксичність лікарських засобів та методи її оцінки	
<i>І. М. Трахтенберг, Є. Л. Левицький</i>	184
Розділ 6. Канцерогенна дія лікарських засобів і методичні підходи до її оцінки	
<i>О. Л. Апихтіна</i>	204

Розділ 7. Вплив лікарських засобів на імунну систему <i>Н. М. Дмитруха</i>	245
Розділ 8. Характеристика та механізми нейротоксичної дії лікарських засобів <i>І. М. Трахтенберг, І. Ф. Беленічев, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова</i> . . .	291
Розділ 9. Функціональна тератологія ліків <i>О. Г. Резніков</i>	312
Розділ 10. Альтернативні моделі та методи прогнозування токсичності лікарських препаратів <i>І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха, В. М. Коваленко</i>	357
Розділ 11. Експериментальні дані токсикологічної оцінки нових лікарських препаратів <i>О. П. Яворовський, Р. П. Брухно, Т. В. Хількевич</i>	384
Розділ 12. Отруєння та особливості застосування антидотів <i>О. Л. Апихтіна</i>	411
Розділ 13. Нанофармакологія та нанотоксикологія — пріоритетні напрями лікарської токсикології <i>І. С. Чекман, І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха</i>	478
Розділ 14. Нормативно-правове регулювання проведення доклінічних досліджень <i>О. Л. Апихтіна</i>	495

ПЕРЕДМОВА

Виходу в світ даної монографії, запропонованої до уваги колег, які розроблюють проблеми випробовування лікарських засобів з метою оцінки їхньої безпечності, передувало видання, присвячене 25-й річниці Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України. У виданні автори нарисів відразу ж напрошуються на ремарку про те, що теперішній Центр, у роботі якого вони беруть участь, більш виправдано було б, звично, як і раніше, іменувати Фармакологічним комітетом. Зізнаємося, що його члени поза офіційним спілкуванням у рамках Центру так і продовжують його називати. Хотілося б від імені авторського колективу зазначити ще й іншу примітну обставину: науковці, які працюють у цій структурі, і ті, хто безпосередньо бере участь в експертизі безпечності лікарських засобів, є фахівцями, що представляють різні медичні та біологічні галузі знань — від фармації, фармацевтичної хімії, фармакології, токсикології до патологічної фізіології, морфології, імунології, а також до клінік різного профілю, — тісно та з захопленням співпрацюють між собою. Таким чином Центр реалізує не на словах, а на ділі заклик першого президента Академії наук України Володимира Вернадського, який наполегливо радив нам задля успіху наукових розробок об'єднати зусилля вчених не за спеціальностями, а за проблемами.

Повертаючись до питання щодо видань вітчизняних експериментаторів — представників київських наукових шкіл, які передували появі даної монографії, відмітимо, що найгрунтовнішими серед них з позицій лікарської токсикології виявились нариси, які містяться

в методичних рекомендаціях Центру, виданих під назвою «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (Київ, 2001 р.). Ці рекомендації були схвалені «Науково-експертною радою Державного фармакологічного центру МОЗ України» у квітні 2001 року і побачили світ у тому самому році під загальною редакцією члена-кореспондента АМН України О. В. Стефанова. У вказаному виданні об'ємом у 66 умовних друкованих аркушів (527 сторінок) з позицій лікарської токсикології особливо інформативними є наступні розділи: «Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів» (автори В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг), «Вивчення кумулятивних властивостей лікарських засобів при доклінічних дослідженнях» (автори І. М. Трахтенберг, Н. В. Кокшарьова, Н. О. Шушуріна), «Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів» (автори Т. Ф. Бишовець, В. С. Даниленко, А. В. Матвієнко, Л. В. Степанова, І. Р. Баріляк, Л. В. Неумержицька), «Вивчення імунотоксичної дії лікарських засобів» (автори Г. М. Бутенко, О. П. Терешина, Ю. М. Максимов, В. Г. Аркадьєв, Г. М. Драннік, І. В. Гомоляко). Для постановки експериментів з вивчення безпечності лікарських засобів суттєвими виявилися й рекомендації, які містяться в таких розділах, як «Морфологічні дослідження на етапі доклінічного вивчення лікарських засобів» (автори А. В. Матвієнко, Л. В. Степанова), «Оцінка мутагенних властивостей нових лікарських засобів» (автори І. Р. Баріляк, Л. В. Неумержицька, О. М. Дуган, Ю. С. Кривошеїн, Г. Г. Порошенко, Т. А. Логодир), «Вивчення канцерогенних властивостей нових речовин та лікарських засобів» (автори В. Ф. Чехун, Г. І. Кулик, Н. І. Шарикіна, Л. А. Нелєскіна, Є. А. Баглій, І. О. Черниченко, В. Ф. Цапенко), «Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин» (автори І. Р. Баріляк, Л. В. Неумержицька, Т. Ф. Бишовець, В. С. Даниленко).

Таким чином, у всіх цих рекомендаціях, які й сьогодні не втратили свого значення, а також у виданнях, які побачили світ у наступні роки, читач може знайти багато посилань на багаторічний досвід попередніх і теперішніх досліджень з вивчення безпечності фармакологічних засобів.

Слід особливо наголосити, що обов'язковою умовою проведення таких досліджень є використання систем Належної Лабораторної

Практики (Good Laboratory Practice — GLP). Це стосується всіх етапів експериментальних випробовувань фармакологічних засобів, особливо з числа нових.

Підкреслимо, що науково-практичні аспекти, про які йдеться, і які детально будуть висвітлені у відповідних розділах монографії, стосуються кола тих питань, що раніше були нами викладені у низці попередніх монографій, таких, наприклад, як «Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы)» (автори І. М. Трахтенберг, Р. Є. Сова, В. О. Шефтель, Ф. А. Онікієнко, 1978 р.), «Проблемы нормы в токсикологии» (1991 р.), «Альтернативні методи і тест-системи. Лікарська токсикологія» (2008 р.), «Нариси з токсикології важких металів» (усі праці за загальною редакцією І. М. Трахтенберга).

А тепер декілька коментарів до двох останніх видань. Монографія «Альтернативні методи і тест-системи. Лікарська токсикологія» присвячена проблемі впровадження альтернативних методів у практику досліджень з лікарської токсикології — це перша спроба узагальнити як відповідні зарубіжні дані, так і творчий доробок авторів, що останніми роками активно розробляють цю проблему. У монографії викладено передісторію та загальні передумови використання альтернативних підходів, а також сучасний стан і перспективи застосування методів *in vitro* в разі проведення доклінічних досліджень токсичності та безпечності лікарських засобів. Викладено також досвід експертного біотестування хімічних речовин, визначення класу їхньої небезпечності для людини, перспективи застосування альтернативних методів щодо токсичності в разі повторних уведень речовин (хронічна токсичність). Наведено методи вивчення місцево подразнювальних властивостей хімічних речовин, підходи до прогнозування подразнювальної дії, можливості різних моделей реконструйованої шкіри людини, підходів до визначення взаємозв'язку «структура — активність», дані відносно дослідження сенсibiliзуючої та імунотоксичної дії ліків методами *in vitro*. Розглянуто стан, перспективи та валідаційний статус альтернативних методів вивчення генотоксичної дії речовин та їхнього впливу на потомство. Окремий розділ присвячений аналізу основних тест-систем *in vitro* та критеріальним показникам (для оцінки

нейротоксичності речовин — антихолінестеразні сполуки), а також можливості прогнозування віддаленої нейротоксичності. Також викладено дані щодо використання та доцільності застосування і проведення досліджень еквівалентності лікарських засобів в порівняльних дослідах *in vitro*.

Питання використання альтернативних методів в експериментальних токсикологічних дослідженнях продовжує залишатися однією зі складових проблем біоетики. Варто уваги те, що одну з провідних доповідей на I Національному конгресі з біоетики у 2001 році в Києві було присвячено проведенню експериментальних медичних і біологічних досліджень на тваринах в Україні. Автор доповіді член-кореспондент НАН України О. Г. Резніков вклав у зміст свого повідомлення емоційний вислів великого гуманіста Л. Толстого, який не зайве нагадати читачеві: «Мы не можем жить, не причиняя смерти другим существам, — но мы можем быть более или менее сострадательны. Чем сострадательнее мы будем ко всем животным, тем лучше будет для души нашей». А далі в цій доповіді, як і в інших виступах учасників Конгресу, лунала думка щодо необхідності взяти під свій захист тварин, що використовуються в експериментальних дослідженнях у галузі біології та медицини. Значною мірою це стосується проведення токсикологічних досліджень.

Що стосується змісту «Нарисів з токсикології важких металів», то слід зауважити, що у фармакологічних засобах різного призначення солі важких металів як діюча речовина або як допоміжний (супутній) агент, зустрічаються не так вже і рідко. У відповідному розділі монографії читач зможе дізнатись, що в сучасних ліках використовуються солі таких металів, як хром, мідь, срібло, свинець, ртуть, магній, залізо і, навіть, кадмій (останній використовується здебільшого у США). А, як про це свідчать і наші дослідження, зазначені метали за певних умов можуть викликати негативні генетичні зміни. Тому важливо в ході експериментів з лікарської токсикології проводити оцінку відповідних фармакологічних засобів як потенційних генотоксичних агентів.

У завершенні цих вступних сторінок ще раз наголосимо, що доклінічні дослідження лікарських засобів з метою експериментальної оцінки безпечності їхнього застосування передбачають постановку токсикологічних експериментів на лабораторних тепло-

кровних тваринах та в дослідях *in vitro*. Перед початком досліджень складається Програма з переліком даних, наданих розробниками, які детально обговорюються експериментаторами — спеціалістами в галузі медико-біологічних наук, компетенція яких необхідна для постановки експерименту, що стосується конкретного лікарського засобу. При цьому до відповідної програми проведення планованого дослідження повинні бути адаптовані положення основоположних загальних концепцій — «Користь — шкода», «Структура — ефект». Зрозуміло, що за ними слідує вектор відповідних методичних рекомендацій — міжнародних і національних, визначаючи вимоги до конкретного експерименту.

На першому етапі досліджень має бути проведена оцінка загальної токсичності — гострої та хронічної, на другому — оцінка специфічної та вибіркової токсичності, що передбачає визначення ембріотоксичності, оцінку репродуктивної функції, визначення нейротоксичності, кардіотоксичності, гепатотоксичності, нефротоксичності, а також впливу на показники гіпофізарно-наднирникової системи.

На наступних етапах проводиться експериментальне вивчення впливу досліджуваного лікарського засобу на гематологічні показники та на показники, які характеризують імунобіологічну реактивність. Суттєвим фрагментом дослідження є оцінка можливого розвитку віддалених ефектів — мутагенного, генетичного, тератогенного. Особливу увагу має бути приділено постановці експерименту з оцінки небезпеки канцерогенної дії.

У відповідних розділах, які складають основу монографії, висвітлено наступне коло питань: зміст, предмет і задачі лікарської токсикології, історичні та сучасні аспекти її розвитку, критерії, показники і тести доклінічних токсикологічних досліджень, підходи до оцінки гострої, субхронічної та хронічної токсичності препаратів, їхньої токсикокінетики, токсикодинаміки та фармакології безпеки (оцінки впливу на життєво важливі органи і системи), розвитку побічних реакцій.

В окремих розділах приділено увагу особливостям імунотоксичної дії лікарських засобів, оцінці їхнього генотоксичного та канцерогенного потенціалу, питанням функціонального тератогенезу. Надано відомості щодо принципів і підходів до проведення

дезінтоксикаційної терапії та наведено характеристику основних антидотів, які застосовуються для лікування гострих отруень.

Висвітлено також принципи і методи експериментів, які є відносно новими. Це дослідження з нанотоксикології, які покликані оцінити потенційну небезпечність негативного впливу лікарських нанопрепаратів як на клітинному рівні, так і в цілісному організмі. У разі їх проведення варто керуватися положеннями методичних рекомендацій, розроблених експериментаторами з числа авторів даної монографії і затверджених Науково-експертною радою Державного експертного центру МОЗУ в 2013 році.

У розділі, присвяченому нормативно-правовому регулюванню проведення доклінічних досліджень, наведено основні нормативні та методичні документи, які регулюють відповідне коло питань, висвітлено особливості оцінки якості та безпеки лікарських засобів біологічного походження, а також підходи та принципи експериментальних досліджень на тваринах.

Перелічені вище розділи знайшли своє відображення у структурі книги.

Автори хотіли б запевнити читача, що всі зауваження, міркування та поради стосовно розробки та впровадження методів і підходів до оцінки безпеки лікарських засобів, а також коментарі щодо дискусійних положень видання будуть прийняті з розумінням і вдячністю.

Наукове видання

ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ.
ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За загальною редакцією академіка НАМН і члена-кореспондента НАН України
І. М. Трахтенберга

Авторський колектив

Апихтіна Олена Леонідівна
Беленічев Ігор Федорович
Брухно Роман Петрович
Горчакова Надія Олександрівна
Дмитруха Наталія Миколаївна
Думенко Тетяна Михайлівна
Коваленко Валентина Миколаївна
Левицький Євгеній Леонідович
Резніков Олександр Григорович
Трахтенберг Ісаак Михайлович
Хількевич Тетяна Валеріївна
Чекман Іван Сергійович
Яворовський Олександр Петрович

Київ, «Видавничий дім «Авіцена»
2020

Відповідальна за випуск Н. П. Данкевич

ТОВ «Видавничий дім «Авіцена»,
Свідоцтво про державну реєстрацію № 22970288 від 24.01.96 р.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів
видавничої продукції ДК № 2726 від 18.12.06.
03150, Київ-150, а/с 302, тел. + 38 0 44 289 64 49, 0 50 469 58 61

Підписано до друку 17.02.20. Формат 70x100/16.
Папір офсетний. Гарнітура Балтика.
Офс. друк. Ум. друк. арк. 44,20.
Зам. 49/6-20. Дод. наклад 500 прим.

Віддруковано ПП «Р. К. Майстер-принт» в друкарні HUSS
04074, м. Київ, вул. Шахтарська, 5. Тел.: +38 0 44 430 15 49

ISBN 978-617-7597-26-0



9 786177 597260

У монографії висвітлено широке коло питань: зміст, предмет і задачі лікарської токсикології, історичні та сучасні аспекти її розвитку, критерії, показники і тести доклінічних токсикологічних досліджень, підходи до оцінки гострої, субхронічної та хронічної токсичності препаратів, їхньої токсикокінетики, токсикодинаміки та фармакології безпеки, розвитку побічних реакцій.

В окремих розділах приділено увагу особливостям імунотоксичної дії лікарських засобів, оцінці їхнього генотоксичного та канцерогенного потенціалу, питанням функціонального тератогенезу. Надано відомості щодо принципів і підходів до проведення дезінтоксикаційної терапії та наведено характеристики основних антидотів, які застосовуються для лікування гострих отруєнь. Наведено основні нормативні та методичні документи, які регулюють відповідне коло питань.

Для науковців — токсикологів, фармакологів, фармацевтів, розробників лікарських засобів, фахівців з клінічної та профілактичної медицини.

Primum non nocere!

Головне – не нашкодь!

Гіппократ

Dosis sola facit venenum!

Одна доза перетворює ліки на отруту!

Парацельс