



Андрей ДУРНЕВ: «Лекарственная токсикология занимает важнейшее место в структуре доклинических исследований»

РЕЗЮМЕ

«Не навреди» – основной принцип обеспечения безопасности пациента, таким образом, очевидна оправданная жесткость и требовательность к безопасности лекарственных препаратов, определенная законодательно. Доклиническая оценка безопасности направлена на защиту здоровья человека за счет исключения потенциальных препаратов, прогнозируемый риск клинического применения которых превышает возможную пользу. Токсикология традиционно определяется как «наука о пагубном воздействии химических веществ на живые организмы», а токсикологические исследования являются неотъемлемой частью доклинического изучения новых лекарственных препаратов. О роли токсикологии в доклинических исследованиях рассказывает член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации Андрей Дмитриевич ДУРНЕВ – руководитель отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», председатель комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по аттестации экспертов на право проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, заместитель председателя Межведомственного совета РАН по научному обоснованию и сопровождению национальной лекарственной политики Российской Федерации.

Ключевые слова: лекарственная токсикология; доклинические исследования; генотоксикологические исследования

Для цитирования: Дурнев А.Д. Лекарственная токсикология занимает важнейшее место в структуре доклинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(1):8–13. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-1-8-13>

Andrey D. DURNEV: “Pharmaceutical Toxicology is the Most Important Component of Preclinical Studies”

ABSTRACT

The first principle for ensuring patient safety is to do no harm (*primum non nocere*). It clearly justifies why the legislative requirements for the safety of medicinal products should be strict and meticulous. The aim of preclinical safety evaluation is to protect public health by preventing the clinical use of medicinal products with a potentially unfavourable risk–benefit profile. Traditionally, toxicology is defined as the study of the adverse effects of chemical substances on living organisms. Toxicity studies are integral to preclinical programmes for new medicinal products. The role of toxicology in preclinical studies is explained in this interview by Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, and Full Professor Andrey D. Durnev. Dr. Durnev is a laureate of the State Prize of the Russian Federation. He holds the positions of Head of the Pharmaceutical Toxicology Department of V.V. Zakusov Institute of Pharmacology, Chairman of the Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation for the Certification of Experts for the Right to Perform Regulatory Evaluation of Medicinal Products for Human Use, and Deputy Chairman of the Interdepartmental Council of the Russian Academy of Sciences on the Scientific Substantiation and Maintenance of Drug Policy of the Russian Federation.

Key words: pharmaceutical toxicology; preclinical studies; genotoxicity studies

For citation: Durnev A.D. Pharmaceutical toxicology is the most important component of preclinical studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(1):8–13. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-1-8-13>

– Андрей Дмитриевич, вы много лет занимаетесь лекарственной токсикологией, расскажите, каково место лекарственной токсикологии в создании новых лекарств?

Разработка нового инновационного лекарственного средства – длительный и весьма затратный процесс. Велико бывает разочарование исследователей и инвесторов, когда на заключительных этапах создания препарата выявляются эффекты, исключающие или ограничивающие его практическое применение. Отсюда очевидно, что практичнее начинать доклинические токсикологические исследования как можно раньше. В идеале – еще на стадии теоретической проработки идеи с помощью компьютерных моделей. И далее – на всех этапах разработки, поскольку известно, что проявления токсичности *in vivo* могут зависеть не только от структуры и дозы соединения, но также от пути, длительности, режима введения, состава готовой лекарственной формы и многих других переменных. Наилучший результат достигается в тех случаях, когда фармаколог и лекарственный токсиколог работают в тесном контакте с самых ранних стадий разработки, а на заключительном этапе, когда определяется соотношение «польза–риск» применения лекарственного препарата, к ним

присоединяются клинические фармакологи и профильные клинические специалисты.

На каждом этапе разработки направленность и объем доклинических токсикологических исследований существенно различаются и определяются, помимо природы исследуемого соединения и спектра его фармакологической активности, многими другими факторами. Оценка токсичности действующего вещества, фармацевтической субстанции и (или) препарата не может быть сведена к выполнению рутинных тестов и является самостоятельной научной задачей, требующей разработки специальной стратегии и тактики выполнения.

– Когда лекарственная токсикология как отдельная наука была выделена из общей фармакологии и заняла значимое место в сфере регуляторных исследований?

Рассматривая лекарственную токсикологию, уместно упомянуть Парацельса, которому принадлежит знаменитый афоризм: «Одна только доза делает вещь ядовитой». Здесь нет упоминания о лекарстве, но там, где появляется понятие дозы, возникают науки фармакология и лекарственная токсикология! Последняя рассматривается как раздел фармакологии.

Современная лекарственная токсикология сопряжена с регуляторной токсикологией. Между этими направлениями нет существенных методологических различий, они могут восприниматься неразрывно, поскольку посвящены доклинической оценке безопасности лекарственных средств. При строгом подходе можно отметить, что первая более смещена к исследованию и установлению фундаментальных явлений, механизмов и закономерностей проявления токсических эффектов, вторая ориентирована на оценку безопасности конкретных субстанций и препаратов в интересах регулирующих ведомств в соответствии с принятыми нормативами. Таким образом, лекарственную токсикологию можно расценивать как фундаментальную основу регуляторной токсикологии.

Историю лекарственной токсикологии в ее регуляторном аспекте логично отсчитывать с 1938 г., когда в США в законе о продуктах питания, лекарственных веществах и косметических средствах появился пункт, обязывающий проверять их безопасность и эффективность на животных. Появление этого правила было инициировано гибелью в 1937 г. 107 американцев, получивших «Эликсир сульфаниламида», загрязненный диэтиленгликолем.

Особую значимость лекарственная токсикология приобрела после общеизвестной талидомидовой трагедии, к счастью, практически не затронувшей нашу страну. Именно в это время, в 1963 г., решением Министерства здравоохранения СССР было создано Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники. В составе этого управления функционировал Фармакологический комитет, оценивающий безопасность и эффективность лекарственных средств. В состав Фармакологического комитета и приданных ему экспертных комиссий входили ведущие токсикологи, трудами которых была сформирована современная отечественная лекарственная и регуляторная токсикология. Уместно привести имена членов-корреспондентов РАН и РАМН Гуськовой Т.А. и Любимова Б.И., профессоров Арзамасцева Е.В., Березовской И.В., Ревазовой Ю.А. и многих других, трудами которых в 2000, 2005 и 2012 гг. были подготовлены и введены в обращение руководства по проведению доклинических токсикологических исследований.

В 1990–1992 гг. функции Фармакологического комитета перешли к вновь созданному учреждению, претерпевшему несколько переименований. Сейчас это ФГБУ «Научный центр

экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

– Каковы тенденции развития современной лекарственной/регуляторной токсикологии, как изменилась эта наука за последние десятилетия?

Исследования, направленные на обеспечение безопасности лекарств, характеризуются консервативным постоянством подходов и методов, но в последние годы существенно модифицируются. Это связано с возникновением различных взглядов и требований к оценке воспроизведенных и гибридных препаратов, инновационных препаратов, в том числе созданных на основе био- и нанотехнологий, радиофармацевтических препаратов, препаратов для генной терапии, а также успехами и неудачами в попытках использования новых биомедицинских подходов и методов исследований.

Существенный сдвиг в области лекарственной токсикологии произошел относительно недавно, на рубеже веков. Токсичность перестали рассматривать как специфическое свойство препарата или иного ксенобиотика, определив ее как круг неблагоприятных последствий специфического взаимодействия между действующим фактором и организмом. Это, незначительное, на первый взгляд, смещение акцента породило много следствий. Среди них такие важные, как учет индивидуальной и межвидовой чувствительности, дифференциация собственно фармакологических и токсических эффектов, повышенное внимание к возможным отдаленным последствиям воздействий, связанных с влиянием на геном и (или) организм во внутриутробном периоде, к выявлению дозовых зависимостей и механизмов реализации токсических эффектов и др.

Успехи медико-биологических наук способствовали стремительному пополнению исследовательского арсенала лекарственных токсикологов: выявление и использование молекулярно-биологических маркеров, визуализация патологических процессов и широкое использование токсикокинетических данных все прочнее занимают позиции в практике оценки безопасности лекарственных средств.

Достижения в разработке наночастиц, средств для генной терапии, биофармацевтических и радиофармацевтических препаратов ставят новые задачи. Их решение не всегда может опираться на опыт, накопленный в области токсикологии малых молекул. Например, при разработке генотерапевтических препаратов важна

оценка инсерционного мутагенеза, нерегулируемой экспрессии трансгена, долговременной персистенции, вертикального переноса генов и пр. Это, с одной стороны, требует модификации стандартных программ исследования безопасности, с другой – еще раз подчеркивает мысль о том, что доклиническое токсикологическое исследование каждой фармакологической субстанции и лекарственного препарата является самостоятельной научной задачей.

Среди новейших инициатив важно отметить программу «Тох21», ключевой концепцией которой является выявление молекулярных и клеточных событий, запускающих пути неблагоприятных исходов, на основе идентификации которых с применением методов *in vitro* и *in silico* будет возможно максимально быстро, дешево и надежно предсказывать возможный вред для здоровья. Значимость подобных подходов для обеспечения безопасности лекарств и их место в лекарственной токсикологии еще предстоит обсудить!

– Какие главные дискуссионные вопросы вы можете выделить в области доклинической оценки безопасности лекарств?

С одной стороны, есть десятилетиями устоявшиеся, проверенные регуляторные правила оценки безопасности лекарственных препаратов, с другой – большое количество разной степени обоснованности новаций. Многие из них не имеют научного наполнения, а касаются административно-организационной и этической составляющих.

Оживленно обсуждается вопрос о замене исследований на животных на так называемые «альтернативные методы». В декабре 2022 г. в сенате США был рассмотрен и принят закон «Альтернативы тестированию на животных для целей применения лекарственных средств и биологических продуктов», расцененный многими как повод для отказа от использования животных при исследованиях безопасности лекарственных средств [1]. Примечательно, что дискуссия об использовании животных в экспериментах продолжается с позапрошлого века. В руководстве по фармакологии, выпущенном в Санкт-Петербурге в 1884 г., отмечается: «...или придется экспериментировать на самом человеке, или же пожертвовать животным для человека»¹. Я однозначно разделяю позицию исследователей, которые выступают за использование животных и утверждают, что «...неживотные

технологии все еще «в зачаточном состоянии» и не смогут заменить модели на животных в течение многих, многих лет» [1].

Как нечто новое часто подается и обсуждается идея 3R, выдвинутая в 1959 г. [2], предполагающая замену, сохранение и улучшение использования и содержания животных. Главный и полностью разделяемый мной посыл этой инициативы – гуманное отношение к животным и минимизация их страданий. Как большой успех наших научных организаций следует приветствовать создание и функционирование биоэтических комиссий, рассматривающих научную и этическую обоснованность экспериментов на животных.

Наконец, остается актуальным внедрение надлежащей лабораторной практики (GLP). Она не имеет научной составляющей и является технологией, обеспечивающей качество научного процесса, то есть достоверность, воспроизводимость и прогностическую значимость экспериментальных данных. GLP предъявляет высокие требования к материально-техническому оснащению и кадрам, требует перестройки уже имеющихся систем обеспечения качества. Зачастую наблюдается парадоксальная ситуация: коллективы, имеющие вновь созданную материальную базу, удовлетворяющую требованиям GLP, не имеют достаточного опыта для проведения всего комплекса доклинических токсикологических исследований, а сложившиеся и устоявшиеся коллективы академических учреждений, имеющие необходимый опыт, не располагают материально-технической базой для полномасштабного внедрения GLP.

Что касается сугубо научных проблем, то их много, не получится осветить все в одном интервью. Пунктирно коснусь трех, наиболее общих, в каком-то смысле извечных проблем оценки острой и хронической токсичности и специфических видов токсичности лекарственных препаратов.

Первая проблема – экстраполяция результатов исследований с экспериментальных животных на человека. Ее осложняют много факторов, прокомментирую два. Первый – межвидовая чувствительность, различия в которой, например, для 2,3,7,8-тетрахлордibenзодиоксиана по показателям LD достигают сотен раз [3, 4]. Второй – проявления токсичности в зависимости от состояния организма. Стандартные исследования проводятся на здоровых молодых

¹ Нотнагель Г., Россбах М.И. Дополнение к четвертому изданию Руководства к фармакологии. Составлено по пятому немецкому изданию д-ромъ Вилижанинымъ. СПб.: издание журнала «Медицинская Библиотека», 1884.

животных, тогда как до 50% препаратов назначаются пациентам старшей возрастной группы, обремененным комплексом различных заболеваний. Отсюда для оценки безопасности многих лекарств, во-первых, необходимо применение биомodelей заболеваний, во-вторых, учет фактора возраста, например при исследовании препаратов для педиатрической или гериатрической практик.

Вторая проблема – экстраполяция доз. Соотношение эффективных и токсических доз между человеком и животными остается *terra incognita*. Нет общепринятых алгоритмов переноса, каждый известный алгоритм уязвим для критики. Возможно, большая ясность в этом вопросе наступит при более широком привлечении токсикокинетики в сферу рутинных исследований и дифференциации подходов относительно препаратов разных фармакологических групп.

Третья проблема – «стандартизованность» исследований. С моей точки зрения, недопустимо исследование безопасности различных по природе и фармакологической активности соединений или их комплексов по стандартным, усредненным протоколам. Исследование каждого фармакологического вещества, каждой готовой лекарственной формы должно являться самостоятельной научной задачей, которая может быть успешно решена только в сотрудничестве фармаколога-разработчика и токсиколога. Исходя из этого, непривлекательной выглядит идея создания специализированных центров доклинических токсикологических исследований, работающих в отрыве от разработчиков лекарственных средств.

– Андрей Дмитриевич, как, по вашему мнению, будет развиваться наука токсикология в ближайшие десятилетия?

Прежде всего думаю, что здравый смысл возобладает и исследования с использованием животных останутся преобладающими в оценке безопасности лекарств. Вместе с этим очевидно, что в области доклинических токсикологических исследований биофармацевтических препаратов определенный вес приобретут исследования *in vitro* с хорошо доказанной и научно обоснованной прогностической значимостью, а на ранних этапах разработки лекарственных средств в прогностических целях широко будут применяться методы *in silico*. Очевидна необходимость в уточнении и пересмотре многих действующих протоколов токсических исследований на основе вновь получаемых данных и (или) в отношении отдельных групп пре-

паратов, например радиофармацевтических препаратов или нанопроизводных и др.

Как глобальная тенденция продолжится тренд от оценки токсичности препарата к оценке безопасности его применения. Больше внимание будет уделяться факторам, модифицирующим токсические эффекты и, в конечном счете, определяющим индивидуальную и (или) групповую (нозологическую) чувствительность человека к токсическим воздействиям. Все большее внимание будет уделяться минимизации затрат и времени при максимизации информации о безопасности применения лекарственного средства. Например, уже сегодня получены убедительные доказательства того, что двух-трехлетняя оценка канцерогенности препарата с высокой надежностью может быть заменена набором краткосрочных тестов на генотоксичность и клеточную трансформацию *in vitro*, и мы на пороге отказа от длительных исследований на канцерогенность.

Очевидны многие локальные изменения в практике доклинической оценки безопасности, например внедрение биомodelей, расширение токсикокинетических исследований, уже упомянутые визуализация и применение биомаркеров, в том числе позволяющих не только констатировать патологические изменения, но также прижизненно отслеживать их динамику. Предполагаю, что произойдет расширение спектра конечных точек, по которым проводится оценка токсичности. Тактика и стратегия доклинического исследования все больше будут ориентированы на повышение предиктивной ценности доклинических тестов, все глубже будет проводиться дифференциация объема исследований и выбора тестов с учетом природы препаратов разных фармакологических групп и специфики клинического применения лекарств. Например, уже очевидно, что оценку эмбриотоксичности, тератогенности и фетотоксичности лекарственных средств, предназначенных для беременных, следует выполнять не на одном, а на двух видах животных. Все чаще оценивается фотобезопасность лекарств и формирование под их влиянием лекарственной зависимости.

Внедрение новых методов в область токсикологии прямо зависит от фундаментальных и методологических успехов медико-биологических наук. На их основе лекарственная и связанная с ней регуляторная токсикология будут развиваться и совершенствоваться вместе с развивающейся наукой, поскольку безопасность

применения – важнейшая характеристика современных лекарственных средств.

– В 2022 году опубликована ваша монография «Генетическая токсикология» в соавторстве с А.К. Жанатаевым и Н.В. Ереминой, посвященная современным генотоксикологическим исследованиям. Каковы основные тенденции развития этой науки?

Генетическая токсикология – раздел по изучению влияния химических веществ на генетические структуры половых и соматических клеток. Генотоксические поражения инициируют и (или) сопровождают наследственные, онкологические, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения репродуктивной функции, сахарный диабет и другие заболевания. Принципиально, что патологическая манифестация генотоксичности отсрочена на годы, десятилетия и даже поколения, то есть не может быть выявлена в ходе оценки острой и хронической токсичности. Поэтому тестирование на генотоксичность выделено в отдельный вид специфических видов токсичности и имеет свою методологию, опирающуюся на инструментальные генетические и молекулярно-генетические методы.

На переломе веков в доклиническую практику вошли комплексные программы, позволяющие всесторонне оценивать генотоксический потенциал ксенобиотиков, а проверка на мутагенность (генотоксичность) стала обязательной процедурой во всех странах с развитой регуляторной системой. Обнаружение генотоксической активности в подавляющем большинстве случаев означает прекращение разработки препарата, что определяет необходимость как можно более раннего проведения таких исследований.

Сегодня продолжают обширные работы по исследованию механизмов и закономерностей мутагенеза в различных типах клеток, совершенствованию имеющихся и разработке новых методов выявления генотоксических эффектов, оценке риска генотоксических воздействий, мониторингу биомаркеров генотоксичности, особенностям проведения исследований для лекарственных препаратов разных групп и многим другим направлениям, совокупность которых рассматривается в монографии. Помимо этого, большое внимание уделяется вопросам фармакологической и нутрициологической защиты генома, а следовательно, профилактике болезней, обусловленных генотоксическими поражениями.

– Андрей Дмитриевич, ощущается ли санкционное давление на работу российских фармакологов и токсикологов?

Это очень многогранный вопрос. Если коротко, то в плане материально-технического снабжения ощущается заметно, хотя положение стабилизируется и выправляется, но на новом уровне финансовых затрат. В отношении научного и экспертного процесса все более оптимистично. Россия относится к странам с развитой системой регистрации и обращения лекарственных средств, располагает серьезным кадровым и научным потенциалом. Беспокойство вызывает сложившаяся тенденция к копированию зарубежных образцов в области обеспечения безопасности лекарств, их превазирование над отечественными традициями и разработками. Санкции стимулируют переоценку подобного подхода и дают возможность реализовать и внедрять передовые идеи отечественных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wadman M. FDA no longer has to require animal testing for new drugs. *Science*. 2023;379(6628):127–8. <https://doi.org/10.1126/science.adg6276>
2. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. London: Methuen & Co; 1959. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1960.tb73127.x>
3. Pohjanvirta R, Tuomisto J. Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models. *Pharmacol Rev*. 1994;46(4):483–549. PMID: 7899475.
4. Hruska RE, Olson JR. Species differences in estrogen receptors and in the response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposure. *Toxicol Lett*. 1989;48(3):289–99. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(89\)90056-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(89)90056-8)