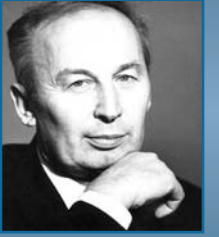


Представляем вниманию читателей новую рубрику, в рамках которой планируется освещение наиболее интересных аспектов деятельности научно-исследовательских институтов в структуре Национальной академии медицинских наук Украины. Сегодня НАМНУ объединяет 36 институтов, каждый из которых имеет свою историю, свои сложности в работе и оригинальные достижения, которые безусловно заслуживают внимания. Данный проект – один из этапов реализации политики гласности, приверженцем которой выступает президент НАМНУ, академик А.М. Сердюк.



Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины: инновации, технологии, разработка лекарственных средств

Основной деятельностью института являются фундаментальные исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов различных патологических состояний и особенностей воздействия на организм физиологически активных веществ, создание новых лекарственных препаратов. Важное направление в работе учреждения – участие в разработке и экспертизе нормативной документации и законодательных документов, касающихся всех аспектов оборота лекарственных средств.



В беседе с нашим корреспондентом директор Института фармакологии и токсикологии НАМНУ, доктор медицинских наук Татьяна Анатольевна Бухтиарова рассказала о том, чем живет вверенное ей учреждение.

? Какие значимые вехи в истории института Вы хотели бы отметить?

– Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ имеет большую историю. Основными задачами института при его создании в 1934 г. были разработка проблем противохимической защиты, решение вопросов организации медико-санитарной службы и подготовка кадров в сфере санитарно-химической защиты. Эти задачи были отражены и в названии учреждения, которое в 1938 г. было переименовано в Киевский научно-исследовательский институт санитарно-химической обороны. Основная направленность работы учреждения неоднократно менялась. С 1965 г. это Киевский научно-исследовательский институт фармакологии и токсикологии, специалисты которого сосредоточили свои усилия на решении проблем экспериментальной патологии, поиске антидотов и средств патогенетической терапии интоксикаций. В этот же период начинается активное изучение проблем фармации. С 1991 г. институт сфокусировал деятельность на исследованиях в области фармакологии и лекарственной токсикологии.

Понятно, что требования к стандартам проведения исследований, касающихся разработки и контроля качества лекарственных средств, очень высоки. В связи с этим наш институт первым в стране и на постсоветском пространстве начал внедрение в доклинические исследования лекарственных средств норм Надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice – GLP) и получил сертификат соответствия определенных видов доклинических исследований лекарственных препаратов требованиям GLP. Это стало важным этапом в развитии учреждения и открыло новые возможности как для работы института, так и для повышения конкурентной способности разрабатываемых в Украине препаратов.

Сегодня Институт фармакологии и токсикологии НАМНУ является главным научным центром в области

разработки лекарственных препаратов, успешно объединяя фундаментальные и прикладные исследования. Мы проводим полный цикл доклинических исследований лекарственного препарата – от синтеза молекулы, изучения ее воздействия на различные системы организма до создания лекарственной формы препарата, который предлагается для последующего внедрения в производство и применения в клинике.

? Расскажите о наиболее известных препаратах, разработкой которых занимались специалисты института.

– В институте создан ряд лекарственных средств, которые заняли достойное место на отечественном фармацевтическом рынке и за рубежом. В целом разработаны и допущены к применению около 40 лекарственных средств, которые успешно внедрены в клиническую практику. В их числе – амизон (противовирусный препарат с противовоспалительными, жаропонижающими и интерферогенными свойствами), гепатопротекторы антраль и лиолив, противоопухолевые препараты бротеофин, мебифон, хлофиден, антидот тяжелых металлов унитиол и многие другие. К сожалению, некоторые из наших разработок со временем ушли с рынка, несмотря на то что были востребованы. Так, среди противоопухолевых препаратов на отечественном рынке остался только мебифон. Это в определенной мере связано с отсутствием в Украине современной базы для наработки субстанций, недостаточным интересом производителей к производству малотоннажной продукции (в Украине практически не разрабатываются и не производятся так называемые лекарства-сироты, которые остро необходимы, но

их производство экономически невыгодно ввиду малой потребности).

Гордостью нашего института является первый промышленно освоенный нанопрепарат на основе фосфатидилхолиновых липосом липин. Его создание, как и многие другие значимые достижения института (в частности, внедрение GLP), связано с именем академика Александра Викторовича Стефанова (директор Института фармакологии и токсикологии с 1992 по 2007 год – Прим. авт.). Предложенная им концепция о взаимосвязи гипоксии и перекисного окисления липидов при сердечно-сосудистой

и дыхательной патологии стала основой для создания этого препарата. Исследования липосом как носителей других фармакологических веществ были впоследствии продолжены, что привело к появлению препаратов нового поколения на основе липосом, имеющих более высокую эффективность и новые интересные свойства. В частности, так были созданы гепатопротектор лиолив, кардиопротектор липофлаван.

В целом исследования, проведенные на базе института, позволили экспериментально и клинически доказать способность «пустых» липосом корректировать различные

патологические состояния и показали целесообразность их использования при отравлениях, синдроме длительного сдавливания, гипоксии различного генеза, муковисцидозе у детей, постишемических и стрессорных поражениях миокарда. Результаты проведенных изысканий, как и разработка липосомальных препаратов, приобрели широкую известность в мире и заложили основу нового раздела науки – липосомофармакологии.

Определенных успехов мы достигли и в области создания витаминных препаратов. В настоящее время на отечественном рынке присутствуют не имеющие аналогов в мире координационное соединение витаминов и микроэлементов витам, а также поливитаминный комплекс эсмин.

? Какие основные направления исследований реализуются специалистами института в настоящее время?

– Когда начался новый этап развития фармацевтической отрасли в Украине как независимом государстве, на базе нашего института были созданы Фармакологический комитет Министерства здравоохранения Украины и первая в Украине государственная лаборатория контроля качества лекарственных средств. Контроль качества лекарственных средств и в настоящее время остается одним из важных направлений работы института. В лаборатории также проводятся интересные исследования по поиску маркеров, которые характеризуют качество лекарственного сырья и лекарственных средств растительного происхождения (как моно-, так и комбинированных препаратов). Ведется поиск специфических показателей, которые характерны для конкретных растений. Эти исследования имеют большое практическое значение, позволяя идентифицировать растительное лекарственное сырье и фитопрепараты. В частности, с использованием данных методик были проведены сравнительные исследования препаратов на основе гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*) различных производителей. Было установлено, что если общая сумма флавоноидов в исследованных препаратах сопоставима, то содержание отдельных компонентов отличается, следствием чего могут быть существенные отличия в их эффективности.



В институте также проводится один из важных тестов для подтверждения биоэквивалентности генерических препаратов – изучение проницаемости клеток для действующего вещества в условиях *in vitro* с использованием культуры клеток Caco-2 (сегодня институт – единственное учреждение в СНГ, которое владеет соответствующей методологией); в перспективе планируется дальнейшее развитие исследований биоэквивалентности.

Предметом особого внимания являются исследования патогенетических механизмов формирования различных заболеваний с целью определения мишеней для направленного действия лекарственных средств. В тесном контакте с фармакологами над данной проблемой работают химики. В этих исследованиях широко используются современные информационные технологии, позволяющие прогнозировать эффективность новых структур, оптимизировать свойства, прогнозировать взаимодействие со специфическими рецепторами с последующей верификацией прогноза с использованием различных экспериментальных тест-систем. Тесное сотрудничество биологов, химиков, фармакологов позволяет проводить исследования на разных уровнях организации живой материи. Так, под руководством профессора Л.А. Громова проводятся интереснейшие фундаментальные исследования в области нейропсихотропных средств, предварительные результаты которых уже сегодня позволили предложить новые подходы к лечению опиоидной наркомании.

Чрезвычайно интересны исследования отдела экспериментальной терапии (заведующий – профессор А.И. Соловьев), направленные на изучение роли каналопатий в развитии различных патологических состояний (в частности, эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе артериальной гипертензии). Профессором А.И. Соловьевым также инициированы перспективные испытания в области молекулярной и клеточной фармакологии по изучению возможности контроля заболеваний с использованием мезенхимальных стволовых клеток человека и малых интерферирующих РНК; получены интересные результаты в отношении контроля артериальной гипертензии.

Исследования отдела общей токсикологии (заведующий – профессор В.Н. Коваленко) направлены на глубокое изучение механизмов развития побочных эффектов различных лекарственных средств как основы для создания методов профилактики и лечения нежелательных эффектов. Получены новые данные о влиянии противотуберкулезных препаратов и их комплексов на репродуктивную функцию, определена роль различных типов цитохрома P450 в развитии данных эффектов. Хорошо известно, что противотуберкулезные препараты противопоказаны женщинам на определенные триместры беременности и в период лактации, но отсутствуют какие-либо данные о влиянии моно- и комбинированной противотуберкулезной терапии на репродуктивную функцию мужчин. Исследования отдела общей токсикологии, проведенные на животных, показали, что применение противотуберкулезных препаратов у самцов чревато негативными последствиями для потомства.

Не менее важными как с научной, так и практической точки зрения являются исследования, проводимые другими отделами института.

? С какими отечественными и зарубежными научными центрами сотрудничает институт?

– Мы поддерживаем научные связи и проводим совместные исследования с рядом крупных отечественных и зарубежных научных центров. В частности, в 2001-2002 гг. в рамках международного сотрудничества специалисты отдела экспериментальной терапии вместе с учеными Университета г. Глазго (Великобритания) исследовали изменения эндотелийзависимых сосудистых реакций в ответ на воздействие ионизирующего излучения, принимали участие в исследованиях в рамках международного гранта (CRDF, США) по теме: «Механизмы сосудистой дисфункции под воздействием ионизирующего излучения». В 2002 г. наши сотрудники совместно с учеными из Университета г. Лунда (Швеция) проводили исследования физиологических и фармакологических аспектов действия оксида азота. Отдел нейрофармакологии в сотрудничестве с Королевским университетом г. Белфаста (Ирландия) занимался исследованиями в области нейропсихофармакологии. Отдел онкофармакологии тесно сотрудничает со многими

научно-исследовательскими институтами в Украине и за рубежом, в частности с Институтом экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАНУ, Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина, Российским отделением Европейской ассоциации онкологов, а также с ведущими специалистами США в данной области. С 2007 г. в сотрудничестве с отделом физиологии Королевского университета г. Белфаста проводятся исследования роли кальциевых каналов в сокращении сосудов при сахарном диабете. Наши ученые неоднократно представляли свои разработки на международных фармацевтических выставках, принимали участие в международных научных форумах, стажировались в научно-исследовательских учреждениях за рубежом.

На базе нашего института созданы условия для проведения обучения принципам GLP (такое обучение прошли на нашей базе специалисты Республики Казахстан, имеется активная заинтересованность в отношении обмена опытом в этой области у российских и белорусских коллег). Безусловно, нельзя останавливаться на достигнутом, нужно активнее искать пути реализации наших возможностей, расширять сферы использования сертификата GLP.

Мы активно сотрудничаем с кафедрами фармакологии отечественных медицинских вузов, проводим совместные научные исследования. Такое сотрудничество облегчается ввиду того, что на базе института работают межведомственная (МЗ Украины и НАМНУ) проблемная комиссия «Фармакология», специализированный ученый совет с правом проведения защиты докторских и кандидатских диссертаций по специальностям «Фармакология», «Токсикология» и «Клиническая фармакология». Усилиями моих коллег один раз в два года проводится Национальная школа молодых ученых-фармакологов, которая носит имя ее основателя, академика А.В. Стефанова. Расширяется сотрудничество с учреждениями НАН Украины (Институтом органического синтеза, Институтом физиологии, Институтом общей и неорганической химии), и, безусловно, существует активное взаимодействие с различными институтами в структуре НАМНУ. В этом контексте следует отметить, что одним из важных аспектов современной политики НАМНУ по инициативе ее нового президента, академика А.М. Сердюка является поддержка более активного сотрудничества между учреждениями в структуре академии, более широкое использование имеющейся материально-технической базы, постоянный обмен опытом.

? Какие еще изменения в работе учреждения связаны с новой позицией НАМНУ?

– Сложно однозначно ответить на этот вопрос, поскольку мы стоим у истоков перемен. Среди приоритетов нового руководства НАМНУ особое место отведено вопросам повышения качества научных исследований с целью их максимального соответствия международным стандартам. Прослеживается и то, что по всем актуальным вопросам здравоохранения новое руководство НАМНУ занимает активную открытую позицию.

Возможности и потенциал академии активно используются для проведения консультаций и подготовки документов, необходимых для решения актуальных вопросов здравоохранения. В частности, 15 июня в Верховной Раде Украины состоялись парламентские слушания «О современном состоянии и перспективах развития фармацевтической отрасли Украины», на котором выступил президент НАМНУ, академик А.М. Сердюк, глава Комитета Верховной Рады по вопросам здравоохранения Т.Д. Бахтеева, первый заместитель министра здравоохранения Украины Р.А. Моисеенко, другие официальные лица. Таким образом, наиболее актуальные и наболевшие проблемы, а также перспективы развития сектора обсуждались на государственном уровне, и представители НАМНУ принимали в этом активное участие.

23-24 июня мне как директору Института фармакологии и токсикологии наряду с другими представителями НАМНУ довелось принимать участие в проходивших под эгидой Всемирной организации здравоохранения консультациях, посвященных развитию отрасли. К мероприятию были подготовлены соответствующие документы, озвучены важнейшие проблемы сектора и намечены пути их решения. В настоящее время эта информация обобщается и в будущем с учетом реалий нашей страны и зарубежного опыта будет использована при создании новой современной модели функционирования системы здравоохранения. Могу сказать, что с нашей стороны был сделан акцент на проблемах обеспечения качества лекарственных средств, их рационального использования, экономической и физической доступности населению; обсуждались принципы создания протоколов лечения, то есть актуальные вопросы, решаемые на государственном уровне.

? Расскажите подробнее о деятельности института в отношении подготовки нормативно-правовых документов.

– При непосредственном участии специалистов института разработана и внедрена гармонизированная с европейским законодательством нормативная база в области экспертизы и регистрации лекарственных средств. Были обобщены, обновлены и изданы методические рекомендации по доклиническим исследованиям и клиническим испытаниям лекарственных средств, создан ряд руководств. Самое важное, что институт имеет возможность высказать свое мнение по актуальным проблемам отрасли – вопрос в том, будет ли оно услышано. Наши предложения и инновации основаны на большом практическом опыте в сфере научно-исследовательской деятельности, подготовки регуляторных документов, а также на результатах анализа и обобщения передового зарубежного опыта.

? С какими наиболее актуальными проблемами сталкивается учреждение?

– В настоящее время в нашем институте, как и в ряде других учреждений, остро встает проблема обеспеченности кадрами, передачи опыта новому поколению сотрудников. Мы рады молодым специалистам, но их число с каждым годом уменьшается. При поддержке государства мы могли бы решить эту проблему, учитывая, что институт занимается актуальными проблемами и интерес к нашим исследованиям достаточно высок. Существуют определенные сложности с внедрением инновационных препаратов, производители неохотно идут на риск, связанный с новыми предложениями и идеями; поэтому многие наши разработки так и не были запущены в производство. Есть и другие сложности, над преодолением которых мы планомерно работаем.

? Какими Вы видите дальнейшие пути развития института?

– Задачи института, связанные с изысканием и изучением новых эффективных и безопасных средств и методов фармакотерапии, не теряют своей актуальности. Мы планируем интенсифицировать исследования в области молекулярной и клеточной фармакологии с использованием современных возможностей геномики и протеомики, нанофармакологии и нанотоксикологии. Актуальным остается создание новых противопухолевых препаратов и комплексов на их основе, средств лечения заболеваний нервной системы, патологии сердечно-сосудистой системы, поиск новых противомикробных средств (что чрезвычайно актуально с учетом возрастающей резистентности возбудителей). Приближаются к завершению исследования нескольких перспективных препаратов для лечения патологий, сопровождающихся болевым синдромом, артериальной гипертензией, инфекционными заболеваниями. Активно изучаются потенциально перспективные средства, обладающие противоопухолевой и противосудорожной активностью.

В планах на ближайшее будущее – расширение исследований по актуальным вопросам фармакологии и лекарственной технологии, расширение сферы применения сертификата GLP. Благодаря приобретенному опыту работы в данной сфере институт мог бы уже сегодня выступить научно-методическим центром по внедрению GLP в нашей стране, что крайне актуально в настоящее время, но сложности финансового характера делают это направление задачей будущего.

Подготовила Катерина Котенко

Фото из архива Института фармакологии и токсикологии НАМН Украины

