

УДК 615.038 : 615.21/26

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ КОМБИНАЦИИ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Р.Д. Сюбаев¹, И.Н. Немкова¹,
Г.Н. Енгальчева¹, Т.А. Гуськова²,
А.Н. Васильев¹

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ «НЦЭСМП») Минздрава России, 127051, г. Москва, Российская Федерация

²Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества» (НП СЗ НЦКК), 109074, г. Москва, Российская Федерация

Программа экспериментальных исследований новых комбинированных препаратов, содержащих известные лекарственные средства, включает изучение общетоксического действия комбинации, но, как правило, не предусматривает исследований токсичности ее активных компонентов. Факт медицинского применения этих лекарственных средств предполагает наличие достаточных доклинических и клинических данных, подтверждающих их эффективность и безопасность. Однако фрагментарность или противоречивость доступных для разработчика сведений о токсических свойствах лекарственных средств существенно ограничивают возможность использования литературных данных для характеристики ожидаемого профиля токсичности комбинации, прогнозирования и выявления эффектов взаимодействия. На примере фиксированной комбинации метамизола натрия и ибупрофена проведены прогностическая и экспериментальная доклиническая оценки безопасности токсикологического взаимодействия активных компонентов. Использованы аналитические приемы оценки адекватности программы экспериментальных исследований и интерпретации результатов токсикологического изучения комбинированного препарата.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные препараты, доклиническая оценка безопасности, экспериментальные исследования, прогнозирование, токсикологическое взаимодействие.

Введение. Уникальность комбинированных лекарственных препаратов обусловлена возможным изменением свойств лекарственных средств при совместном применении вследствие воздействия активных компонентов на общие мишени фармакологического действия, токсичности и биотрансформации [1, 2, 3]. В связи с этим принципиально важной характеристикой безопасности комбинированных препаратов, наряду с определением суммарного спектра токсических свойств комбинации,

является оценка потенциальных взаимодействий ее компонентов. Ожидаемые токсические свойства комбинированных препаратов, содержащих известные лекарственные средства, могут быть охарактеризованы *a priori* по сумме токсических свойств его компонентов только в том случае, если такая информация доступна и достаточно подробно изложена. Отсутствие достаточных сведений о токсичности активных компонентов не позволяет провести анализ их потенциального токсикологическо-

Сюбаев Рашид Даутович (Syubaev Rashid Dautovich), доктор медицинских наук, начальник управления экспертизы лекарственных средств №4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Subaev@expmed.ru

Немкова Ирина Николаевна (Nemkova Irina Nikolaevna), эксперт первой категории управления экспертизы лекарственных средств №1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Nemkova@expmed.ru

Енгальчева Галина Нинелевна (Engalycheva Galina Ninelevna), кандидат биологических наук, ведущий эксперт управления экспертизы лекарственных средств №3 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Engalycheva@expmed.ru

Гуськова Татьяна Анатольевна (Guskova Tatyana Anatolievna), член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела оценки эффективности и безопасности лекарственных средств НП СЗ «Научный центр контроля качества», 109074, г. Москва, tagus@rambler.ru

Васильев Андрей Никифорович (Vasiliev Andrey Nikiforovich), доктор биологических наук, директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Vasiliev@expmed.ru

го взаимодействия и может стать причиной неадекватной доклинической оценки безопасности нового комбинированного препарата. Методические руководства по изучению комбинированных препаратов носят рекомендательный характер и не содержат жестких предписаний выполнять исследования по определенной программе или дизайну, вследствие чего характеристика безопасности таких препаратов нередко оказывается недостаточной.

Материалы и методы исследования. Проведена оценка безопасности гипотетической комбинации метамизола натрия и ибупрофена по литературным данным о токсических свойствах этих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В качестве информационных источников использованы базы данных, содержащие сведения о токсичности и биотрансформации лекарственных средств, в интернет-ресурсах Toxnet [4] и DrugBank [5], также сведения о побочном действии и межлекарственных взаимодействиях из инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов [6] и стандартов лечения [7]. Для оценки безопасности комбинированных препаратов применен комплексный подход, включающий сочетание прогнозирования с анализом результатов экспериментальных исследований токсикологического взаимодействия [3, 8]. Риск потенциальных взаимодействий оценивали по наличию общих мишеней токсического действия компонентов комбинации с помощью аналитических таблиц. Ожидаемые гипотетические значения клинических и доклинических дозовых параметров безопасности комбинации (терапевтической дозы или LD_{50}) рассчитывали по формуле аддитивного действия, исходя из терапевтических доз или LD_{50} компонентов и их дозировки (или соотношения) в данной комбинации:

ожидаемая доза комбинации $A+B = d_A + d_B / (d_A / \text{факт. доза } A + d_B / \text{факт. доза } B)$,

где *ожидаемая доза комбинации $A+B$* – гипотетическая терапевтическая доза или LD_{50} комбинации компонентов A и B ;

d_A и d_B – абсолютные дозировки или соотношения дозировок компонентов A и B в комбинации;

факт. доза A и *факт. доза B* – фактические значения терапевтических доз или LD_{50} компонента A и компонента B .

Эффекты токсикологического взаимодействия определяли сопоставлением ожидаемых и фактических характеристик токсичности комбинации. Характер возможного взаимодействия лекарственных средств по результатам изучения острой токсичности (на мышах при внутрижелудочном введении) оценивали

путем сравнения фактического экспериментального значения LD_{50} комбинации с гипотетическими значениями LD_{50} комбинации, вычисленными исходя из экспериментальных значений LD_{50} ибупрофена и метамизола натрия, а также с использованием значений LD_{50} этих лекарственных средств по литературным данным.

Результаты и обсуждение.

1. Анализ сведений о клинической безопасности компонентов комбинации

Ожидаемый суммарный профиль безопасности комбинации представляет собой совокупность мишеней фармакодинамического действия отдельных компонентов комбинации, которые определяются по клинической информации о побочном действии, противопоказаниях и взаимодействиях, содержащейся в инструкциях по применению (табл. 1). Анализ клинических данных, содержащихся в инструкции, показывает, что рассматриваемая комбинация метамизол натрия + ибупрофен (1:1) характеризуется установленным клиническим взаимодействием ее компонентов, который может проявиться взаимным усилением их токсичности. Ожидаемый суммарный профиль безопасности этой комбинации складывается из нежелательных реакций со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, иммунной, кроветворения и свертывающей системы крови.

Потенциальные фармакодинамические взаимодействия компонентов комбинации, определяемые по наличию общих мишеней, могут проявляться количественным или качественным изменением ожидаемых побочных реакций. Как видно из данных, представленных в таблице 1, такими мишенями потенциальных взаимодействий в первую очередь являются: печень, почки, иммунная система, кроветворение. Во-вторую очередь следует отнести сердечно-сосудистую, нервную, дыхательную системы, гемостаз.

Оценка потенциальных взаимодействий компонентов комбинаций на уровне биотрансформации имеет важное значение для прогноза безопасности клинических исследований и определения критических мишеней для токсикологических исследований. Анализ влияния компонентов комбинации на систему цитохрома P450 показывает, что для комбинации метамизол натрия + ибупрофен фармакокинетическое взаимодействие типа «ингибитор-субстрат» или «индуктор-субстрат», по-видимому, не имеет существенного значения, поскольку у них нет общих мишеней биотрансформации (табл. 2). Вместе с тем

комбинированный препарат может взаимодействовать на уровне биотрансформации с другими лекарственными средствами, являющимися субстратами CYP 3A4, 2B6, 2C9.

Прогноз безопасной терапевтической дозы и клинической доминанты комбинации

Ожидаемая безопасная суточная доза, вычисленная по формуле аддитивности, для комбинации метамизол натрия + ибупрофен (1:1) составляет 1714 мг $[2/(1/3000+1/1200)=1714]$ исходя из максимальных суточных терапевтических доз этих препаратов и их количественно соотношения в комбинации.

Анализ клинических данных о свойствах активных компонентов с учетом эквивалентности их количественного соотношения в комбинации позволяет определить относительную клиническую доминанту безопасности комбинированного препарата, т.е. компонент или

компоненты, которые могут внести преимущественный вклад в характеристику свойств комбинации. В комбинации метамизол натрия + ибупрофен для избранного состава (1:1) доминантой профиля безопасности и эффективности является ибупрофен, поскольку при равном количественном соотношении компонентов в комбинации его максимальная суточная доза (1200 мг) в 2,5 раза меньше максимальной суточной дозы метамизола натрия (3000 мг), т.е. возможное относительное доминирование ибупрофена над метамизолом натрия выражается отношением 2,5:1. Для прогноза это означает, что нежелательные свойства ибупрофена могут превалировать над свойствами метамизола натрия и могут определять базовый профиль безопасности комбинации в целом. В связи с этим при прочих равных условиях определение доминанты комбинации является основанием

Таблица 1

Ожидаемый профиль безопасности и взаимодействия комбинации лекарственных средств

Компоненты комбинации/ комбинация	ЦНС	Серд.-сосуд. система	Дыхательная система	Пищев. система	Мочевыделительная система	Иммунная система	Кровотворение	Гемоглабин	Макс. суточная доза, мг
Метамизол натрия	(0)	(±)	(0)	(+)	(+)	(+)	(+)	(0)	3000
Ибупрофен	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	1200
Комбинация метамизол натрия + ибупрофен (1:1)	(0 +)	(± +)	(0 +)	(+ +)	(+ +)	(+ +)	(+ +)	(0 +)	1714(*)

Примечание: (+) – наличие эффекта, (±) – разноречивые данные, (0) – отсутствие данных, комбинация имеет двойные обозначения по сумме компонентов.

Примечание: (*) – ожидаемая максимальная суточная доза комбинации, вычисленная по формуле аддитивности.

Таблица 2

Потенциальные фармакокинетические взаимодействия компонентов (из базы данных DrugBank [5])

Компоненты комбинации	Изоферменты цитохрома P450				
	3A4	2B6	2C8	2C9	2C19
Метамизол натрия	Инд	Инд			
Ибупрофен			С	С Инг	С

Примечание: Инг – ингибитор, Инд – индуктор, С – субстрат.

для корректировки конечных точек и порядка мониторинга органов-мишеней.

Определение очередности (порядка) мониторинга мишеней потенциального взаимодействия по результатам анализа клинических свойств известных компонентов новых комбинированных препаратов может оказаться полезным для интерпретации результатов токсикологических исследований, а также для обоснования необходимости дополнительных доклинических исследований и последующего клинического и пострегистрационного мониторинга их безопасности.

2. Анализ сведений о токсичности активных компонентов комбинации

На основании литературных сведений о токсических свойствах компонентов комбинации из базы данных Toxnet составлен прогноз токсикологического профиля комбинации метамизол натрия + ибупрофен (табл. 3).

Оценка характера и дефицита имеющихся токсикологических данных. В указанных источниках имеется информация о мишенях общетоксического действия и отдельных токсических эффектах метамизола натрия и ибупрофена, их ЛД₅₀ для мышей и крыс. Сведения о специфических видах токсичности включают данные о репротоксических, генотоксических

и канцерогенных свойствах. При этом отмечен абсолютный дефицит токсикологических данных, характеризующих влияние компонентов на фертильность и постнатальное развитие, практически неопределенные ожидаемые канцерогенные свойства комбинации. Менее определены генотоксические свойства комбинации *in vivo*.

Ожидаемый суммарный профиль токсичности комбинации (общетоксическое действие и специфическая токсичность). Ожидаемыми мишенями общетоксического действия комбинации являются печень, почки, кроветворение, ЖКТ, гемостаз. Комбинация обладает потенциальными репротоксическими свойствами (влияние на эмбриофетальное развитие), генотоксическими свойствами *in vitro*. Не исключены канцерогенные и мутагенные (*in vivo*) свойства комбинации, а также ее возможное влияние на фертильность и постнатальное развитие.

Потенциальные токсикологические взаимодействия. Общие мишени токсического действия, а также отсутствие определенных сведений о токсических свойствах метамизола натрия и ибупрофена определяют следующие потенциальные их взаимодействия при комбинированном применении: печень, почки, кроветворение.

Таблица 3

Прогноз токсикологического профиля комбинации Ибупрофен + Метамизол натрия (1:1) по данным литературы о токсичности активных компонентов в эксперименте (из базы данных Toxnet [4])

Компонент	Общетоксическое действие		Репродуктивная токсичность			Генотоксичность		Канцерогенность
	мишени	ЛД ₅₀ мг/кг, внутри, мышь/ крысы	фер- тиль- ность	эмбри- феталь- ное развитие	постнаталь- ное развитие	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	
Ибупрофен	ЖКТ, печень, почки, кроветворение, гемостаз	740/636	0	+	0	-	+	0
Метамизол натрия	Кроветворение, печень, почки	2891/ 3000	0	+	0	±	-	±
Комбинация Ибупрофен + Метамизол натрия (1:1)	Печень, почки, кроветворение ЖКТ, гемостаз	1178/ 1049	(0 0)	(+ +)	(0 0)	(± -)	(+ -)	(0 ±)

Примечание: (+) – наличие эффекта, (-) – отсутствие эффекта, (±) – разноречивые данные, (0) – отсутствие данных.

Прогноз токсикометрических параметров комбинации. Ожидаемые значения ЛД₅₀ комбинации (1:1), вычисленные по формуле аддитивности на основании литературных сведений о ЛД₅₀ ибупрофена и метамизола натрия, для мышей составляет 1178 мг/кг, для крыс – 1049 мг/кг. Токсикометрических параметров по результатам исследования субхронической и хронической токсичности компонентов комбинации литературные сведения не содержат, что в значительной степени ограничивает возможность прогнозирования токсикологического профиля комбинированного препарата.

3. Анализ результатов экспериментальных исследований

Сравнительный дизайн экспериментального изучения острой токсичности метамизола натрия и ибупрофена и их комбинации (1:1) позволяет оценить характер возможного токсикологического взаимодействия этих лекарственных средств (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к синергизму токсического действия метамизола натрия и ибупрофена, т.к. ожидаемое значение ЛД₅₀ комбинации (2749 мг/кг), вычисленное по формуле аддитивности, исходя из экспериментальных значений ЛД₅₀ компонентов и их соотношения (1:1), на 25% больше его фактического значения (2193 мг/кг). Использование литературных сведений о ЛД₅₀ метамизола натрия и

ибупрофена для оценки эффектов взаимодействия вместо значений их ЛД₅₀, полученных при экспериментальном изучении острой токсичности комбинированного препарата, в нашем примере могло привести к противоположному выводу. Так, ожидаемое значение ЛД₅₀ комбинации метамизола натрия + ибупрофен (1:1), вычисленное по литературным данным, составляет 1178 мг/кг и почти в 2 раза меньше (54%) фактического экспериментального значения ЛД₅₀ комбинации (2193 мг/кг), что соответствует выводу об отчетливом токсикологическом антагонизме активных компонентов.

Этот факт свидетельствует о возможной ошибке при интерпретации результатов экспериментальных исследований с помощью литературных данных о токсичности активных компонентов и подтверждает необходимость сравнительного дизайна экспериментального изучения комбинированного препарата – «комбинация/отдельные компоненты».

Очевидным преимуществом доклинической оценки новых комбинированных препаратов, содержащих известные лекарственные средства, является возможность анализа имеющихся клинических данных и возможности прогнозирования безопасности взаимодействия активных компонентов, что в определенной степени может компенсировать дефицит токсикологических сведений и воз-

Таблица 4

Интерпретация результатов изучения острой токсичности комбинации метамизола натрия и ибупрофена на мышах при внутрижелудочном введении

Компоненты комбинации/ Комбинация	Экспериментальные данные		Данные литературы	
	ЛД ₅₀ фактическая, мг/кг [д.и.] p = 0,95	ЛД ₅₀ ожидаемая, мг/кг	ЛД ₅₀ фактическая, мг/кг	ЛД ₅₀ ожидаемая, мг/кг
Ибупрофен	2002 [1422÷2582]	-	740(*)	-
Метамизол натрия	4383 [3967÷ 4799]	-	2891(*)	-
Комбинация Ибупрофен+Метамизол натрия (1:1)	2193 [1513÷2873]	2749	-	1178
Соотношение фактической и ожидаемой ЛД ₅₀ комбинации	1	1,25	-	0,54

Примечание: (*) По базе данных Toxnet [4].

возможные ошибки экстраполяции экспериментальных данных на человека. Анализ свойств отдельных компонентов комбинации позволяет прогнозировать ожидаемый профиль токсичности комбинированного препарата, спланировать адекватную программу исследований и определить конечные точки экспериментального изучения комбинации, т.е. наиболее вероятные мишени потенциального взаимодействия. Данные литературы о токсичности компонентов комбинации помогают спланировать адекватную программу экспериментальных исследований комбинированного препарата с учетом отсутствия тех или

иных данных, необходимых для полноценного прогноза безопасности. Вместе с тем эти сведения не всегда могут быть использованы непосредственно для прогнозирования и анализа результатов экспериментальных исследований вследствие их возможной противоречивости или фрагментарности. В связи с этим токсикологические исследования препаратов, содержащих новые комбинации известных лекарственных средств, необходимо проводить в сравнении с отдельными компонентами комбинации с целью выявления характера их возможного взаимодействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуськова Т.А., Сяубаев Р.Д. Влияние комбинаторного фактора на достоверность теоретического прогноза эффектов многокомпонентного токсикологического взаимодействия. Токсикологический вестник. 2003; 4. 2-11.
2. Гуськова Т.А., Сяубаев Р.Д. Токсикологические аспекты одновременного использования различных лекарственных средств. В кн.: Т.А. Гуськова. Токсикология лекарственных средств. М.: Издательский дом «Русский врач»; 2003. 116-140.
3. Сяубаев Р.Д., Енгальчева Г.Н. Доклиническая оценка безопасности лекарственного взаимодействия. Лекарственные средства. 2011; 3: 39-44.
4. База данных Toxnet. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov>
5. База данных DrugBank. Available at: <http://www.drugbank.ca>
6. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>
7. Чучалин А.Г., Яснецов В.В., ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XV. М.: Эхо, 2014.
8. Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012.

REFERENCES:

1. Guskova T.A., Syubaev R.D. Combinatorial factors influence the reliability of the theoretical prediction of toxicological effects of multi-component interaction. *Toxicological vestnik*. 2003, 4: 2-11 (in Russian).
2. Guskova T.A., Syubaev R.D. Toxicological aspects of the simultaneous use of different drugs. In: Guskova T.A. *Toxicology of drugs*. Moscow: Russkij vrach Publ.; 2003:116-40 (in Russian).
3. Syubaev R.D., Engalycheva G.N. Preclinical safety assessment of drug interactions. *Lekarstvennye sredstva*, 2011, 3: 39-44 (in Russian).
4. Toxnet (data base). Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov>. (accessed 17 April 2014).
5. DrugBank (data base). Available at: <http://www.drugbank.ca> (accessed 11 February 2014).
6. State register of medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (accessed 26 March 2014).
7. Chuchalin A.G., Jasnecov V.V., eds. *Federal guidelines on the use of drugs (formulary system)*. 15th ed. Moscow: Jeho, 2014 (in Russian).
8. Mironov A.N., ed. in ch. *Guidelines for pre-clinical trials of drugs. part 1*. Moscow: Grif i K, 2012 (in Russian).

R.D. Syubaev¹, I.N. Nemkova¹, G.N. Engalycheva¹, T.A. Guskova², A.N. Vasiliev¹

PRE-CLINICAL SAFETY EVALUATION OF PREPARATIONS CONTAINING A COMBINATION OF KNOWN DRUGS

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation

² Non-commercial partnership of healthcare assistance «Scientific centre of quality control», Moscow, Russian Federation

A program of investigational studies of new combined preparations containing known medications includes investigation into general toxic effect of a combination but does not plan investigations into toxicity of its active components. The medical application of these medications assumes that pre-clinical and clinical data proving their effectiveness and safety are sufficient. But a fragmentary and controversial nature of data about toxicity of drugs available to those involved in new drug development significantly restricts the use of literature data in characterizing a combination toxicity expected profile, predicting and identifying the interaction effects. A prognostic and experimental evaluation of active components toxicological interaction was performed using the example of the metamizole sodium and ibuprofen fixed combination. The adequacy evaluation of the program of investigational studies and interpretation results of the combined preparation toxicological assessment was carried out using a common analytical practice.

Key words: combined medications, pre-clinical safety evaluation, investigational studies, prediction, toxicological interaction.

Материал поступил в редакцию 07.07.2014 г.

УДК 546.56 : 615.076

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖИДКОСТИ, ПОЛУЧАЕМОЙ ПРИ БРОНХО-АЛЬВЕОЛЯРНОМ ЛАВАЖЕ У КРЫС ПОСЛЕ ИНТРАТРАХЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ МЕДНООКСИДНЫХ ЧАСТИЦ

Л.И. Привалова¹, Б.А. Кацнельсон¹,
Н.В. Логинова¹, В.Б. Гурвич¹, В.Я. Шур²,
Я.Б. Бейкин³, М.П. Сутункова¹,
И.А. Минигалиева¹, Е.В. Шишкина²,
С.В. Пичугова³, Л.Г. Тулакина³,
С.В. Беляева³, В.О. Рузаков¹

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

²Центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета, 620000, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³МУ «Клинико-диагностический центр», 620142, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Стабильные водные суспензии частиц оксида меди диаметром 20 нм и меднооксидных-медных частиц диаметром 340 нм были введены крысам интратрахеально в дозе 0,5 мг (1 мл), и через 24 часа был проведен бронхо-альвеолярный лаваж, охарактеризованный с помощью оптической, просвечивающей электронной и полуконтактной атомно-силовой микроскопии и ряда биохимических показателей. Найдено, что обе фракции оказывают выраженное токсическое действие на лёгкие, однако наночастицы существенно токсичнее, чем субмикронные частицы крупнее 100 нм, но в то же время их отложение вызывает более выраженную защитную реакцию мобилизации альвеолярных макрофагов и особенно нейтрофильных лейкоцитов при более высокой фагоцитарной активности этих клеток. Полученные результаты в сопоставлении с литературными данными свидетельствуют о том, что причинами высокой цитотоксичности действия меднооксидных частиц нанометровой размерности является как внутриклеточный релиз ионов меди при их растворении, так и прямой контакт персистирующих частиц с клеточными органеллами (в первую очередь митохондриями) и их повреждение.

Ключевые слова: ультратонкие медьсодержащие частицы, бронхоальвеолярный лаваж, цитотоксичность.

Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna), доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30 Е, privaloval@yandex.com

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30 Е, bkaznelson@etel.ru

Логинова Надежда Владимировна (Loginova Nadezhda Vladimirovna), научный сотрудник лаборатории научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620142, г. Екатеринбург, loginovan@ymrc.ru

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), доктор медицинских наук, директор ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г. Екатеринбург, gurvich@ymrc.ru

Шур Владимир Яковлевич (Shur Vladimir Yakovlevich), доктор физико-математических наук, профессор, директор Центра коллективного пользования «Современные нанотехнологии», 620000, г. Екатеринбург, vladimir.shur@usu.ru

Бейкин Яков Борисович (Beikin Yakov Borisovich), доктор медицинских наук, профессор, директор МУ «Клинико-диагностический центр», 620142, г. Екатеринбург, kdc_boss@mail.ru

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г. Екатеринбург, sutunkova@ymrc.ru

Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г. Екатеринбург, ilzira-minigalieva@yandex.ru

Шишкина Екатерина Владимировна (Shishkina Ekaterina Vladimirovna), кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Центра коллективного пользования «Современные нанотехнологии», 620000, г. Екатеринбург, ekaterina.shishkina@labfer.usu.ru

Пичугова Светлана Владимировна (Pichugova Svetlana Vladimirovna), специалист лаборатории электронной микроскопии «Клинико-диагностический центр», 620142, г. Екатеринбург, ekb-lem@mail.ru

Тулакина Людмила Геннадьевна (Tulakina Ludmila Gennadevna), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией электронной микроскопии «Клинико-диагностический центр», 620142, г. Екатеринбург, tulakina@inbox.ru

Беляева Светлана Валентиновна (Beljajeva Svetlana Valentinovna), кандидат биологических наук, заведующий биохимической лабораторией МУ «Клинико-диагностический центр», 620142, г. Екатеринбург, kdc_boss@mail.ru

Рузаков Вадим Олегович (Rusakov Vadim Olegovich), аспирант ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, 620014, г. Екатеринбург, ruzakov_vo@66.rosпотребнадзор.ru