

БИОМАРКЕРЫ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Т.В. Осипова, В.М. Бухман

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Татьяна Владимировна Осипова tvosipova2011@yandex.ru

Разработка новых лекарственных средств является одним из приоритетных направлений трансляционной медицины. Существенная роль отводится биомаркерам (БМ), оценивающим безопасность и эффективность новых препаратов. Правильный выбор БМ позволяет сократить время и затраты, необходимые для разработки препаратов и передачи их в клинику. Обзор посвящен анализу современной научной литературы относительно роли ранее известных и вновь открытых БМ в трансляционных исследованиях. Трансляционные БМ (ТБМ) устанавливаются во время доклинических испытаний и применяются на всех этапах исследования. ТБМ должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью, легко измеряться в реальном времени в легкодоступных биологических средах, одинаково оценивать процесс у разных видов животных (в том числе у человека), позволять сравнивать результаты клинических исследований с доклиническими. Основная роль ТБМ токсичности — предсказывать, определять и отслеживать токсичность препаратов на всех этапах их изучения. Создан международный консорциум (Predictive Safety Testing Consortium, PSTC), основной задачей которого является квалификация новых ТБМ токсичности и поиск новых, более совершенных, чем существующие, методов тестирования маркеров. В рамках PSTC сформировано 6 рабочих групп, каждая из которых координирует исследования по изучению и отбору ТБМ токсичности, вызванной введением препаратов, в печени, почках, сердце и сосудах, скелетной мускулатуре, семенниках. Первыми квалифицированными консорциумом маркерами были 7 содержащихся в моче маркеров для доклинических исследований на крысах с целью установления ранних поражений в почках, индуцированных действием препаратов. Лишь небольшое число БМ, используемых при изучении новых лекарств, смогут стать трансляционными.

Ключевые слова: биомаркер, трансляционная медицина, трансляционные биомаркеры, токсичность препаратов

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-6-13

BIOMARKERS OF TRANSLATIONAL MEDICINE

T.V. Osipova, V.M. Bukhman

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The development of new medicines is one of the priority areas of translational medicine. A significant role for biomarkers (BM) that assess the safety and efficacy of new drugs. The right choice of BM reduces the time and costs necessary for the development of drugs and transfer them to the clinic. The review is devoted to the analysis of modern scientific literature on the role of previously known and newly discovered BM in translational research. Translational BM (TBM) established during preclinical studies and are applicable at all stages of the study. TBM should have a high sensitivity and specificity, be easily measured in real time in an easily accessible biological fluids, to evaluate the same process in different species of animals (including humans), make it possible to compare the results of clinical trials with preclinical. The main role of the TBM toxicity to predict, identify and monitor the toxicity of drugs at all stages of their study. The international consortium (Predictive Safety Testing Consortium, PSTC) whose main task is the qualification of new TBM toxicity and the search for new, more advanced than existing methods for testing markers, was established. Under PSTC formed 6 working groups, each of which coordinates research for the study and selection of TBM toxicity caused by the administration of drugs in the liver, kidney, heart and blood vessels, skeletal muscle, testes. The first qualified consortium markers were 7 contained in the urine markers for preclinical studies on rats with the goal of establishing early lesions in the kidney induced by drugs. Only a small number of BM used in the study of new drugs, can be translational.

Key words: biomarker, translational medicine, translational biomarkers, toxicity of drugs

Введение

Последние десятилетия характеризуются развитием нового направления в медицине — трансляционной медицины (ТМ). ТМ является биомедицин-

ской дисциплиной и объединяет разнообразные немедицинские и медицинские науки в целях улучшения здоровья человека [1, 2]. Основой ТМ являются трансляционные исследования, иначе называемые

трансляционной наукой (translational science), однако понятие ТМ шире, чем трансляционные исследования, так как кроме фундаментальных разработок и их клинической апробации включает организационные вопросы [1]. Стимулом к проведению трансляционных исследований, как правило, является клинически значимая проблема, которая требует проведения фундаментальных исследований, направленных на установление мишени для диагностики и лечения заболевания или для изучения механизмов обнаруженного явления [3].

Основная задача трансляционных исследований — быстрое внедрение новейших достижений естественных наук и биоинформационных технологий в реальную медицинскую практику [3–6].

Приоритетными задачами ТМ являются [4]:

- разработка методов молекулярной диагностики;
- создание новых медицинских устройств;
- разработка методов генной и клеточной терапии;
- поиск новых лекарственных средств.

Соответственно этим задачам в ТМ выделяют 3 главных направления развития [7]:

- молекулярно-генетическое, основным разделом которого является молекулярная диагностика;
- лечебное, связанное с поиском новых лекарственных средств и методов лечения, а также с профилактикой заболеваний;
- организационные мероприятия по переходу к реализации полученных результатов в здравоохранении.

Любое трансляционное исследование проходит несколько этапов развития, от рабочей гипотезы и до применения в практической медицине. На каждом из этих этапов существенная роль отводится биомаркерам (БМ). Правильный выбор маркера позволяет принять верное решение в ходе исследования, сократить время и снизить затраты, необходимые для разработки препаратов и передачи их в клинику. БМ становятся неотъемлемой частью клинических исследований.

Трансляционные исследования строятся на принципе конгруэнтности, т. е. согласованности между доклинической моделью и болезнью человека [8]. Конгруэнтность включает 3 основных положения:

- согласованность между БМ, используемыми в доклинической и клинической фазах исследования, т. е. мониторируются одни и те же БМ;
- согласованность соотношения между фармакокинетическими и фармакодинамическими маркерами, между доклинической моделью и человеком; механизм действия препарата у человека такой же, как в доклинической фазе;
- согласованность между конечными точками, измеренными в доклинической и клинической фазах испытаний.

Биомаркеры

БМ давно используются как в медицине, так и при разработке лекарственных средств. В 2001 г. рабочая группа National Institute of Health (США) предложила определение БМ как характеристики, которая может служить индикатором физиологического и патологического биологического процесса или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство. В дальнейшем в это определение было внесено уточнение. БМ — это *объективно исследуемый параметр*, измерение которого отличается высокой точностью, воспроизводимостью и надежностью, что позволяет отражать интенсивность физиологических процессов, состояние здоровья, степень риска или факт развития болезни, ее стадию и прогноз [9]. Параметр может быть химическим, физическим и биологическим.

БМ используются при:

- оценке нормальных физиологических процессов в организме;
- выявлении заболевания и подборе лечения;
- прогнозировании течения, прогрессирования и исхода болезни;
- разработке новых лекарств, установлении их лечебного эффекта и побочного действия, выявлении механизма действия.

Несмотря на большое количество БМ, имеющих разнообразную природу, разработать единую классификацию не удастся. В настоящее время БМ классифицируют в зависимости от цели применения при диагностике и лечении, от исследуемой системы, от вида исследования, специфичности и т. д., поэтому существует несколько вариантов классификации. В зависимости от характеристики БМ их делят на 2 большие группы: молекулярные маркеры и маркеры отображения.

Молекулярные маркеры могут быть измерены в биологических средах — сыворотка, плазма, слюна, моча, биопсийный материал и т. д. К ним относятся нуклеиновые кислоты, белки, липиды, ферменты, гормоны и проч. Для обнаружения молекулярных БМ применяют современные методы геномики, протеомики, метаболомики, гликомики, липидомики и т. д. Молекулярные маркеры часто используются на ранних этапах разработки лекарственных средств.

Существует 4 типа молекулярных БМ:

- *геномные* — установленные на основе анализа изменений ДНК (однонуклеотидных полиморфизмов);
- *транскриптомные* — установленные на основе анализа профиля экспрессии РНК;
- *протеомные* — установленные на основе анализа белкового профиля;
- *метаболомные* — основанные на анализе продуктов метаболизма (метаболитов).

В последние годы значительно увеличился класс БМ отображения, которые основаны на технологии формирования изображения. Основное преимущество этих маркеров состоит в том, что они удобны для пациентов (ангиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и т. д.).

Маркеры, используемые при диагностике и лечении лекарственными препаратами и оценивающие эффект терапевтического вмешательства, подразделяются на [10]:

- *диагностические* — используются, чтобы идентифицировать присутствие или отсутствие заболевания, рецидив после операции и проведенного лечения;
- *прогностические* — определяют естественный процесс протекания заболевания, предсказывают исход заболевания независимо от лечения, используются при планировании лечения; эти маркеры связаны с рецидивом, прогрессией и выживаемостью;
- *предиктивные* — связаны с лечением, предсказывают ту группу больных, которые, скорее всего, ответят на специфическое лечение; предиктивные маркеры позволяют на доклинической стадии разработки оценить эффективность и безопасность препаратов;
- *фармакодинамические* — применяются при разработке новых препаратов и позволяют мониторировать ответ организма на введение препарата.

Фармакодинамическими могут быть как диагностические, так и прогностические маркеры [11].

БМ применяются на различных этапах разработки лекарственных препаратов: исследования *in vitro* и *in vivo*, в ранней фазе клинических испытаний.

В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) выделило 4 категории БМ, которые должны использоваться в процессе разработки новых лекарственных средств: *прогностические, предиктивные, фармакодинамические* и *«суррогатные» конечные точки* [12]. Согласно определению, данному FDA, «суррогатной» конечной точкой в клиническом исследовании считается лабораторный показатель или параметр объективного исследования, который используется как замена клинически значимой конечной точки. При этом предполагается, что изменения, вызываемые в «суррогатной» точке под влиянием терапии, отразятся на истинных конечных точках [9]. Суррогатные конечные точки являются подклассом БМ, оценивающих ожидаемый клинический эффект применяемого лечения.

Биомаркеры безопасности и эффективности

При разработке новых препаратов существенная роль принадлежит БМ, оценивающим их безопас-

ность и эффективность. В связи с этим выделяют 2 категории маркеров: *маркеры токсичности* (safety biomarkers или toxicity biomarkers) и *маркеры эффективности* (efficacy biomarkers). Маркеры токсичности являются индикаторами вредных побочных эффектов в системах *in vitro* и *in vivo* на этапе доклинических и клинических испытаний [13]. Эти маркеры тестируются в очень чувствительных тестах, с тем чтобы оценить токсичность как можно раньше, пока она обратима. Важной характеристикой маркера токсичности является корреляция его уровня со степенью тяжести поражения тканей или клеток [14].

Маркеры эффективности используются, чтобы оценить эффективность разрабатываемых препаратов [13]. Предиктивные, прогностические, фармакодинамические и суррогатные маркеры относятся к маркерам эффективности [15]. Процесс разработки новых лекарственных средств является одним из приоритетных направлений ТМ. Этот процесс состоит из нескольких фундаментальных этапов исследования. Первый этап — неклинический — включает открытие, изучение физико-химических свойств нового препарата, обеспечение качества его производства и т. д. Второй этап — доклиническое изучение токсичности (*in vitro* и *in vivo*), биодоступности, проведение фармакокинетических и фармакодинамических исследований, оценивающих потенциальную эффективность препарата. Третий этап — клинический, когда результаты исследований по оценке эффективности и безопасности нового лекарства, полученные на животных, переносятся на человека [16]. Из всех этих этапов переход от исследований на животных к человеку является самым важным и значительным в трансляционных исследованиях. На этом этапе БМ придается особое значение, так как они позволяют установить значимость результатов, полученных на животных, для человека. Исследования на животных позволяют сократить риски, связанные с токсичностью препаратов у человека. Однако известно, что корреляция результатов, полученных при изучении токсичности у животных и у человека, низкая. Так, примерно 40 % препаратов, вызывающих гепатотоксичность у человека, не проявляли ее при тестировании на животных [17].

Биомаркеры в трансляционных исследованиях

Особое значение придается БМ на этапе перехода (трансляции) результатов доклинических исследований в клинические. Трансляционный БМ (ТБМ) — это маркер, который может быть применен на этапе как доклинических, так и клинических испытаний. ТБМ устанавливаются во время доклинических испытаний и применяются на всех дальнейших этапах исследований.

Упор делается на ТБМ, присутствующие в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна и т. д.), так как их легко получить в клинических условиях [11]. Выделяют несколько этапов изучения новых БМ в трансляционных исследованиях [18]:

- *открытие* нового маркера, основывающееся на глубоком изучении заболевания, необходимости его диагностики и лечения;
- *идентификация и характеристика* — молекулярная и биохимическая характеристики маркера, необходимые для разработки тест-системы; обнаружение различных молекулярных форм маркера и изучение их роли в диагностике и лечении;
- *валидация* — многосторонние исследования, определяющие диагностическую чувствительность и специфичность маркера;
- *стандартизация* — процесс внедрения нового БМ в лабораторные тесты. Оценка аналитических характеристик теста, точности и воспроизводимости измерений, определение чувствительности и т. д.;
- *применение в клинике*.

ТБМ особенно важны на ранних этапах доклинической разработки препаратов. Их основная роль состоит в правильном отборе препаратов и их доз, а также в мониторинге токсичности. Кроме того, ТБМ должны использоваться на первых этапах испытаний у человека, чтобы отслеживать и определять токсичность на ранних стадиях, когда токсические эффекты обратимы.

ТБМ должны обладать следующими характеристиками [11]:

- иметь высокие чувствительность и специфичность, которые должны быть выше, чем у БМ, применяемых в настоящее время;
- измеряться с помощью надежных тест-систем у разных видов животных, используемых в трансляционных исследованиях (мыши, крысы, собаки, обезьяны и т. д.), в том числе и у человека; измерения должны быть воспроизводимы;
- легко измеряться в реальном времени, и это измерение не должно быть дорогим;
- быть неинвазивными или малоинвазивными, определяться в легкодоступных биологических средах (кровь, моча, слюна и т. д.);
- иметь установленный стабильный уровень в норме;
- уровень маркера должен отражать степень тяжести морфологических нарушений у животных и у человека;
- одинаково характеризовать процесс у разных видов животных и давать возможность сравнивать результаты клинических исследований с доклиническими.

Основная цель тестирования новых лекарственных препаратов на животных заключается в определении

их безопасности. ТБМ играют важную роль в таких исследованиях, так как они могут предсказать (predict), определить (detect) и отследить (monitor) токсичность, индуцированную препаратами, на всех этапах испытаний [19]. Для того чтобы используемый маркер мог правильно предсказать эффективность и безопасность препарата у больного, он должен быть тщательно валидирован и квалифицирован. Применение невалидированных и невалидированных маркеров приводит к ошибочным результатам (потеря полезного препарата или одобрение и внедрение неэффективного). В связи с этим валидация и квалификация БМ являются важными этапами их изучения с целью выбора маркеров для скрининга препаратов [20]. На сегодняшний день проблемы, связанные с валидацией, рассматриваются как самый существенный барьер при использовании данных измерений маркера, полученных в ходе разработки препаратов [13].

В 2006 г. на базе The Critical Path Institute (C-Path) был создан консорциум Predictive Safety Testing Consortium (PSTC), основной задачей которого является квалификация новых ТБМ токсичности для использования их в доклинических и ранних клинических испытаниях новых препаратов [21]. Все исследовательские программы PSTC сосредоточены на поиске и отборе новых маркеров токсичности [12], а также разработке более совершенных, чем существующие, методов их тестирования. В структуре PSTC создано 6 рабочих групп, каждая из которых координирует исследования по изучению и отбору БМ токсичности, вызванной введением препаратов, в печени, почках, скелетной мускулатуре, сердце и сосудах, семенниках. При этом стратегия исследований опирается на трансляционный подход и преимущество имеют БМ из биологических жидкостей [21].

В 2008 г. PSTC предложил на рассмотрение FDA и European Medicines Agency набор из 7 уринальных маркеров для доклинических исследований с целью установления ранних поражений в почках, индуцированных действием препаратов (drug-induced kidney injury, DIKI). К их числу относятся: KIM-1, альбумин, общий белок, β_2 -микроглобулин, цистатин С, кластерин и tff-3. Вместе с традиционными клиническими маркерами (сывороточный креатинин, азот мочевины крови) и гистологическим исследованием эти БМ включены в доклинические токсикологические исследования на крысах. Данные маркеры способны устанавливать поражения в различных отделах нефрона. KIM-1, альбумин, кластерин, tff-3 являются маркерами тубулярных нарушений в почках, а общий белок, β_2 -микроглобулин, цистатин С — маркерами гломерулярных поражений с последующим вовлечением в патологический процесс тубулярного отдела [22]. Указанные выше маркеры DIKI

включены в стандарт Good Laboratory Practice (GLP). Дополнительно к этим 7 маркерам рассматриваются такие маркеры, как GST- α , NAG и NGAL [23].

Стандартными БМ поражений печени, индуцированных препаратами (ППИП), являются аланин-аминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ), а также щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтрансфераза и общий билирубин. Повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ свидетельствует о поражении гепатоцитов и клеток желчных протоков, а изменения уровня общего билирубина — о функциональных нарушениях печени. Однако эти маркеры имеют низкие специфичность и чувствительность. Отсутствует корреляция между уровнем этих маркеров в сыворотке и степенью тяжести морфологических поражений. В связи с этим нужны другие маркеры, способные рано предсказывать развитие ППИП и отличать поражения печени от поражений скелетной мускулатуры [24]. В последние годы были предложены новые маркеры ППИП: глутаматдегидрогеназа (ГлДГ), малатдегидрогеназа (MDH), paraoxonase/arylesterase (PON-1), purine nucleoside phosphorylase (PNP), аргиназа (ARG-1), сорбитолдегидрогеназа (СД) и glutathione S-transferase (GST- α) [21, 25]. В качестве потенциальных БМ ранних стадий ППИП рассматриваются микроРНК (miRNA). В исследованиях К. Wang и соавт. на мышах, которым вводили ацетаминофен, было показано, что miR-122 и miR-192 в плазме могут оцениваться как информативные и чувствительные маркеры ППИП [26].

Традиционными маркерами выявления токсичности, оказываемой препаратами на скелетную мускулатуру, являются АСТ и креатинкиназа (КК) в сыворотке. Эти маркеры имеют низкую специфичность и чувствительность. PSTC были предложены 4 новых, более чувствительных и специфичных маркера дегенеративных и некротических поражений скелетной мускулатуры: myosin light chain 3 (Myl3), skeletal muscle troponin 1 (sTn1), fatty acid binding protein 3 (FABP3), КК мышечного типа (СК-М, гомодимер СК-ММ). Указанные маркеры, рекомендованные для установления ранних токсических поражений скелетной мускулатуры у крыс-самцов, должны использоваться в исследованиях совместно с АСТ и КК сыворотки крови [21]. Предполагается, что эти новые квалифицированные маркеры будут обладать трансляционными свойствами и результаты, полученные в исследованиях на животных, могут быть перенесены на человека.

Известно, что 5–10 % разрабатываемых препаратов вызывают токсические поражения сосудов (препарат-индуцированные поражения сосудов, ПИПС), которые характеризуются появлением геморагий, воспалительной реакции, нарушений эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов. Маркеры,

используемые для установления ранних поражений сосудов у животных и человека, представлены маркерами поражения клеток эндотелия и гладкой мускулатуры. В настоящее время в качестве перспективных рассматриваются такие маркеры, как VEGF, GRO/CINC-1, TIMP-1, vWgpp, NGAL, TSP-1, α -актин гладкой мускулатуры, кальпонин и трансгелин [21, 25]. Ввиду морфологической схожести сосудистых поражений у человека и крысы предполагается, что маркеры ПИПС, применяемые на этапе доклинических испытаний, могут быть использованы в исследованиях на человеке [27].

В настоящее время в качестве трансляционных маркеров ПИПС предполагается использовать miRNA, эндотелиальные микрочастицы и методы визуализации [27].

Кардиотоксичность, так же как и гепатотоксичность, зачастую является серьезной проблемой при разработке лекарственных препаратов. В течение многих лет для диагностики кардиотоксичности применяют такие сывороточные маркеры, как лактатдегидрогеназа, КК, АСТ. Однако они обладают низкими чувствительностью и специфичностью. Широкое применение получили следующие маркеры: креатинкиназа-МВ (СК-МВ), миоглобин, гомоцистеин, С-реактивный белок и тропонины — тропонин Т (сTnT) и тропонин I (сTnI). В последние годы к этому списку добавились новые маркеры — мозговой натрийуретический пептид (NT-proANP), интерлейкин-6, миелопероксидаза, растворимый лиганд CD40. Изучение miRNA при различных заболеваниях сердца показало, что они могут рассматриваться как полезные маркеры для диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что miRNA-133 и miRNA-1 являются важными маркерами гипертрофии сердца. В исследованиях Т.Е. Callis и соавт. было показано, что у мышей miRNA-208 является регулятором сердечной гипертрофии [28]. Сердечные тропонины сTnT и сTnI широко используются при диагностике острой сердечной недостаточности и инфаркта миокарда у человека и являются чувствительными и специфичными маркерами острых поражений сердечной мышцы у различных лабораторных животных, включая грызунов, кроликов, собак и нечеловекообразных приматов [29]. Исследования последних лет показывают, что тропонины являются полезными маркерами кардиотоксичности, вызванной лекарственными препаратами [30], и обладают рядом характеристик, присущих идеальным трансляционным маркерам [31]. Сердечный тропонин является примером БМ с обратной трансляцией (reverse translation) — от человека к животным. В 2008 г. был сделан запрос в FDA о квалификации сердечного тропонина как сывороточного маркера для доклинических токсикологических

исследований [32]. Исследования Р. Clements и соавт. (2010) на крысах показали, что в качестве трансляционного маркера кардиотоксичности может использоваться FABP-H (fatty acid binding protein) — белок, связанный с внутриклеточным транспортом жирных кислот [33]. FABP-H проявил себя как хороший ранний маркер кардиотоксичности у крыс, хотя чувствительность и специфичность этого маркера были ниже, чем у тропонина. Основной недостаток FABP-H как БМ — это отсутствие специфичности при наличии мышечной травмы и почечной недостаточности.

На сегодняшний день не существует ни одного маркера, который может рассматриваться в качестве трансляционного маркера для выявления токсичности, оказываемой на репродуктивную систему [21]. Токсичность новых препаратов изучается по их влиянию на сперматогенез, и в качестве маркеров используются гормоны — лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и ингибин В. Однако ЛГ, ФСГ и тестостерон обладают низкой чувствительностью. Среди лабораторных животных, таких как мыши, кролики, крысы и обезьяны, крысы являются самой подходящей моделью для изучения тестикулярной токсичности [34, 35]. В настоящее время ингибин В рассматривается HESI* как потенциальный неинвазивный БМ для оценки поражений сперматогенеза у крыс.

Рабочая группа PSTC по изучению маркеров токсичности препаратов в отношении репродуктивной системы исследует применимость сывороточных miRNA в качестве БМ тестикулярных поражений [25].

Своевременная, быстрая диагностика нейротоксичности лекарственных препаратов чрезвычайно важна. Для этого нужны высокочувствительные и специфичные маркеры, обладающие свойствами трансляционных маркеров, способных предсказать нейротоксичность как у животных, так и у человека [36]. Функции нервной системы сложны, и их БМ являются самые различные показатели. В качестве БМ для оценки дисфункции центральной нервной системы, вызываемой нейротоксическими веществами, используют как нейрофизиологические (электроэнцефалография), так и нейроповеденческие тесты. Широко применяются неинвазивные методы — компьютерная томография, ядерный магнитный резонанс, позитронная эмиссионная томография [37].

Однако эти методы дороги и малопригодны для оценки состояния спинного мозга, изменений в нерв-

ных клетках и мышцах. В последние годы большое внимание уделяется изучению и использованию БМ, присутствующих в жидких средах организма. Для диагностики нейротоксичности маркеры, присутствующие в спинномозговой жидкости (СМЖ), считаются особенно ценными, поскольку при заболеваниях центральной нервной системы происходят изменения в составе СМЖ [36].

Среди этих маркеров можно выделить: mi-RNA, F2-isoprostanes, глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ), microtubule-associated protein (MAP-2), основной белок миелина (ОБМ), белок tau, нейрофиламенты, spectrin breakdown product (SBDP-145), транслокационный протеин (TSPO), ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1). Данные маркеры требуют дальнейшего изучения и валидации.

ГФКБ, являющийся маркером поражения астроглии, рассматривается как ключевой маркер для оценки нейротоксичности. Его уровень повышается в некоторых отделах головного мозга животных, пораженных нейротоксическими веществами. Перспективным направлением для изучения токсического эффекта различных препаратов и химических агентов на нервную систему считается разработка геномных и протеомных микрочипов [38].

Заключение

Разработка новых лекарственных средств является одним из приоритетных направлений ТМ. На каждом этапе трансляционного исследования, от рабочей гипотезы и до применения в практической медицине, существенная роль отводится БМ. В 2010 г. FDA выделило 4 категории БМ, которые должны использоваться в процессе разработки новых лекарственных средств: прогностические, предиктивные, фармакодинамические и «суррогатные» конечные точки.

Переход от исследований на животных к человеку является самым важным и значительным в трансляционных исследованиях. На этом этапе БМ придается особое значение, так как они позволяют установить значимость для человека результатов, полученных на животных. ТБМ устанавливаются во время доклинических испытаний и применяются на всех этапах исследований. Особенно важна роль ТБМ на ранних этапах разработки лекарственных препаратов, так как с помощью них можно отбирать лучшие препараты и их дозы, отслеживать и предсказывать токсичность. Наиболее перспективными трансляционными маркерами считаются маркеры, присутствующие

*HESI (The Health and Environmental Sciences Institute) организован в 1998 г. и является координирующей организацией по решению глобальных задач здравоохранения и окружающей среды. Комитеты HESI контролируют ответственность за определение исследовательских тем, разработку программ исследования, интерпретацию результатов исследования и их применение.

в жидких средах организма, так как их легко получить в клинических условиях (кровь, моча, слюна, СМЖ и т. д.). ТБМ должны обладать высокой специфичностью и чувствительностью, измеряться с помощью надежных тест-систем у разных видов животных, используемых в трансляционных исследованиях, уровень маркера должен коррелировать с тяжестью морфологических нарушений у животных и у человека. ТБМ должны иметь установленный стабильный уровень в норме, одинаково оценивать процесс у разных видов животных, что позволит сравнивать результаты клинических исследований с доклиническими. Валидация и квалификация БМ являются важными этапами их изучения с целью выбора маркеров для использования в скрининге эффективных и безопасных препаратов. Применение невалифицированных и невалидированных маркеров приводит к ошибочным результатам (потеря полезного препарата или одобрение неэффективного).

Основными задачами созданного в 2006 г. консорциума PSTC являются квалификация новых ТБМ токсичности для использования их в доклинических и ранних клинических испытаниях новых препара-

тов, а также поиск новых, более совершенных, чем существующие, методов тестирования БМ. В структуре PSTC создано 6 рабочих групп, каждая из которых координирует исследования по изучению и отбору БМ токсичности, вызванной введением препаратов, в печени, почках, сердце, скелетной мускулатуре, сосудах, семенниках. Первыми квалифицированными консорциумом маркерами были 7 уринальных маркеров для доклинических исследований с целью установления ранних поражений в почках, индуцированных действием препаратов (drug-induced kidney injury — DIKI). К их числу относятся: КИМ-1, альбумин, общий белок, β_2 -микроглобулин, цистатин С, кластерин и tff-3. Вместе с традиционными клиническими маркерами (сКР, АМК) и гистологическим исследованием эти БМ включены в предклинические токсикологические исследования на крысах. Эти маркеры способны устанавливать поражения в различных отделах нефрона. КИМ-1, альбумин, кластерин, tff-3 являются маркерами тубулярных нарушений в почках, а общий белок, β_2 -микроглобулин, цистатин С — маркерами гломерулярных поражений с последующим вовлечением в патологический процесс тубулярного отдела.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ипатов О. М., Медведева Н. В., Арчаков А. И. и др. Трансляционная медицина — путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение. Вестник Российской академии медицинских наук 2012;(6):1–9.
- Пальцев М. А., Бедушкина Н. Н. Трансляционная медицина — новый этап развития молекулярной медицины. Молекулярная медицина 2012;(4):1–4.
- Шляхто Е. В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. Трансляционная медицина 2014;(1):5–18. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-5-18.
- Пономаренко Г. Н. Концепция трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации. Медицинский академический журнал 2013; 13(1):98–106.
- Wang W. Global health and translational medicine: new drivers for medicine and medical sciences. J Med Med Sci 2012;3(3):126–7.
- Homer-Vanniasinkam S., Tsui J. The continuing challenges of translational research: clinician-scientists' perspective. Cardiol Res Pract 2012;2012:246710. DOI: 10.1155/2012/246710. PMID: 23050194.
- Колбин А. С., Гапешин Р. А., Малышев С. М. Современные подходы к организации трансляционных исследований. Педиатрическая фармакология 2014;11(3):15–9. DOI: 10.15690/pf.v11i3.1002.
- Feuerstein G. Z., Chavez J. Translational medicine for stroke drug discovery. The pharmaceutical industry perspective. Stroke 2009;40(3):121–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.535104. PMID: 19064772.
- Atkinson A. J., Colburn W., Degrutta V. et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definition and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001;69(3):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989. PMID: 11240971.
- Ansari D., Aronsson L., Sasor A. et al. The role of quantitative mass spectrometry in the discovery of pancreatic cancer biomarkers for translational science. J Transl Med 2014;12:87. DOI: 10.1186/1479-5876-12-87. PMID: 24708694.
- Beger R. D., Bhattacharyya S., Yang X. et al. Translational biomarkers of acetaminophen-induced acute liver injury. Arch Toxicol 2015;89(9):1497–522. DOI: 10.1007/s00204-015-1519-4. PMID: 25983262.
- Dennis E. H., Walker E. G., Baker A. F. et al. Opportunities and challenges of safety biomarker qualification: perspectives from the predictive safety testing consortium. Drug Dev Res 2013;74(2):112–26. DOI: 10.1002/ddr.21070.
- DeCaprio A. P. Introduction to toxicologic biomarkers. In: Toxicologic biomarkers. Ed. by A. P. DeCaprio. New York, London: Taylor & Francis group, 2006. P. 1–12.
- Tarrant J. M. Blood cytokines as biomarkers of in vivo toxicity in preclinical, safety, assessment: considerations for their use. Toxicol Sci 2010;117(1):4–16. DOI: 10.1093/toxsci/kfq134. PMID: 20447938.
- Halim A. B. Biomarkers in drug development: A useful tool but discrepant results may have a major impact. In: Drug discovery and development — present and future. Ed. by I. Kapetanović. In Tech, 2011. P. 401–30. DOI: 10.5772/27526.
- Cosmatos D., Chow S. C. Translational medicine. Strategies and statistical methods. CRC Press, 2009. P. 1–9.

17. Zhang M., Chen M., Tong W. Is toxicogenomics a more reliable and sensitive biomarker than conventional indicators from rats to predict drug-induced liver injury in humans? *Chem Res Toxicol* 2012;25(1):122–9. DOI: 10.1021/tx200320e. PMID: 22122743.
18. Wehling M. Development of biomarkers. In: *Principles of translational science in medicine: From bench to bedside*. Ed. by M. Wehling. 2nd edn. Academic Press, 2015. P. 145–9.
19. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике. *Биомедицинская химия* 2009;55(4):425–40.
20. Predictive approaches in drug discovery and development: Biomarkers and in vitro/in vivo correlations. Ed. by J.A. Williams, R. Lalonde, J.R. Koup, D.D. Christ. John Wiley & Sons, Inc., 2012. 408 p.
21. Sauer J.M., Walker E.G., Porter A.C. The Predictive Safety Testing Consortium: safety bio-markers collaboration, and qualification. *J Med Dev Sci* 2016;1(1):34–45. DOI: 10.18063/JMDS.2015.01.007.
22. Ozer J.S. A guidance for renal biomarker lead optimization and use in translational pharmacodynamics. *Drug Discov Today* 2010;15(3–4):142–7. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.12.001. PMID: 20026239.
23. Goodsaid F.M., Blank M., Dieterle F. et al. Novel biomarkers of acute kidney toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(5):490–6. DOI: 10.1038/clpt.2009.149. PMID: 19710639.
24. Antoine D.J., Lewis P.S., Goldring C.E., Park B.K. Are we closer to finding biomarkers for identifying acute drug-induced liver injury? *Biomark Med* 2013;7(3):383–6. DOI: 10.2217/bmm.13.42. PMID: 23734798.
25. Campion S., Aubrecht J., Boekelheide K. et al. The current status of biomarkers for predicting toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(11):1391–408. DOI: 10.1517/17425255.2013.827170. PMID: 23961847.
26. Wang K., Zhang S., Marzolf B. et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(11):4402–7. DOI: 10.1073/pnas.0813371106. PMID: 19246379.
27. Mikaelian I., Cameron M., Dalmas D.A. et al. Nonclinical safety biomarkers of drug-induced vascular injury: current status and blueprint for the future. *Toxicol Pathol* 2014;42(4):635–57. DOI: 10.1177/0192623314525686. PMID: 24777748.
28. Callis T.E., Pandya K., Seok H.Y. et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest* 2009;119(9):2772–86. DOI: 10.1172/JCI36154. PMID: 19726871.
29. Berridge B.R., Pettit S., Walker D.B. et al. A translational approach to detecting drug-induced cardiac injury with cardiac troponins: consensus and recommendations from the Cardiac Troponins Biomarker Working Group of the Health and Environmental Sciences Institute. *Am Heart J* 2009;158(1):21–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.04.020. PMID: 19540388.
30. Wallace K.B., Hausner E., Herman E. et al. Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity. *Toxicol Pathol* 2004;32(1):106–21. DOI: 10.1080/01926230490261302. PMID: 14713555.
31. O'Brien P.J. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008;245(3):206–18. DOI: 10.1016/j.tox.2007.12.006. PMID: 18249481.
32. Reagan W.J. Troponin as a biomarker of cardiac toxicity: past, present, and future. *Toxicol Pathol* 2010;38(7):1134–7. DOI: 10.1177/0192623310382438. PMID: 20884820.
33. Clements P., Brady S., York M. et al. Time course characterization of serum cardiac troponin, heart fatty acid binding protein and morphologic findings with isoproterenol-induced myocardial injury in the rat. *Toxicol Pathol* 2010;38(5):703–14. DOI: 10.1177/0192623310374969. PMID: 20585145.
34. Moffit J.S., Her L.S., Mineo A.M. et al. Assessment of inhibin B as a biomarker of testicular injury following administration of carbendazim, cetorelix, or 1,2-dibromo-3-chloropropane in Wistar Han rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2013;98(1):17–28. DOI: 10.1002/bdrb.21045. PMID: 23364888.
35. Stewart J., Turner K.J. Inhibin B as a potential biomarker of testicular toxicity. *Cancer Biomark* 2005;1(1):75–91. DOI: 10.3233/CBM-2005-1109. PMID: 17192034.
36. Roberts R.A., Aschner M., Calligaro D. et al. Translational biomarkers of neurotoxicity: a Health and Environmental Sciences Institute perspective on the way forward. *Toxicol Sci* 2015;148(2):332–40. DOI: 10.1093/toxsci/kfv188. PMID: 26609132.
37. Биомаркеры и оценка риска: концепции и принципы. Совместное издание программы ООН по окружающей среде, международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. Выпущено издательством «Медицина» по поручению МЗ РФ. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1996. 54 с.
38. O'Callaghan J.P., Sriram K. Glial fibrillary acidic protein and related glial proteins as biomarkers of neurotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):433–42. DOI: 10.1517/14740338.4.3.433. PMID: 15934851.