

ЭМИЙН АРХАГ ХОРОН ЧАНАРЫН СУДАЛГААНД ОЕСД УДИРДАМЖИЙГ БАРИМТЛАХ НЬ: Тойм өгүүлэл

Батбаяр Амгалан¹, Энхсайхан Жавзандулам², Баяраа Оюунчимэг^{2*}

¹Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль, Улаанбаатар хот, Монгол улс

² Фармакологийн сектор, Эм Судлалын Хүрээлэн, Улаанбаатар хот, Монгол улс

*цахим хаяг: oyunchimeg.bay@monos.mn

APPLICATION of OECD GUIDELINES IN CHRONIC DRUG TOXICITY STUDIES: A Review article

Amgalan Batbayar¹, Javzandulam Enkhsaikhan², Oyunchimeg Bayaraa^{2*}

¹Mongolian University of Pharmaceutical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

²Department of Pharmacology, Drug Research Institute, Ulaanbaatar, Mongolia

*email: oyunchimeg.bay@monos.mn

Abstract

Chronic toxicity studies are essential for evaluating potential adverse effects associated with the long-term or repeated administration of pharmaceutical compounds, biologically active substances, herbal products, and emerging materials. These studies aim to identify cumulative and organ-specific toxicities that may not be detected in short-term assessments, thereby supporting dose selection, risk characterization, and regulatory decision-making. This review summarizes current methodologies, key endpoints, regulatory considerations, and recent scientific advances in chronic toxicity evaluation using laboratory animal models.

The review is based on the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Test Guidelines 407, 408, and 452, which define standardized approaches for 28-day, 90-day, and long-term repeated-dose toxicity studies in rodents. Core evaluation parameters discussed include clinical observations, body weight and food consumption, hematological and biochemical analyses, urinalysis, endocrine assessments, organ weights, necropsy findings, and histopathological examinations, with emphasis on the determination of the no observed adverse effect level (NOAEL).

In addition to conventional endpoints, recent developments such as ophthalmological examinations, molecular and omics-based technologies, and novel biomarkers are highlighted for their ability to improve mechanistic understanding and early detection of organ injury. The integration of alternative in vitro models, organoids, organ-on-a-chip systems, and in silico approaches in accordance with the 4R principles is also discussed. Despite existing limitations, chronic toxicity studies remain a cornerstone of preclinical safety assessment, and their integration with advanced technologies enhances relevance, ethical compliance, and predictive value.

Үндэслэл

Архаг хорон чанарын судалгаа нь эмийн бодис болон биологийн идэвхт бүтээгдэхүүнийг удаан хугацаанд давтан хэрэглэх үед зарим бодис эдэд хуримтлагдан эрхтэн тогтолцоонд үүсэх магадлалтай бүтцийн болон үйл ажиллагааны сөрөг нөлөөг үнэлэхэд чиглэнэ. Энэхүү судалгааг Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)-ийн Test Guideline 407, 408, 452 удирдамжуудын дагуу 28, 90 хоног болон 12 сарын турш мэрэгч амьтанд давтан тунгаар олгож, эмнэлзүйн шинжтэмдэг, биеийн жин, цусны ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлт, шээсний шинжилгээ,

гистопатологийн өөрчлөлтийг үнэлэн аюулгүй байдлыг тодорхойлдог^{1,2,3}. Түүнчлэн Олон улсын эмийн зохицуулалтын хүрээнд өргөн хэрэглэгддэг ICH M3(R2) удирдамжид эмийн бодисын хүн дээрх клиник судалгаа болон зах зээлд нэвтрүүлэхийн өмнөх аюулгүй байдлын үнэлгээнд шаардлагатай non-clinical судалгааны төрөл, хугацаа, хамрах цар хүрээг тодорхой дурдсан байдаг. Уг удирдамжийн дагуу давтан тунгийн хорон чанарын судалгааг хугацаагаар нь богино (subacute), дунд хугацааны (subchronic) болон архаг (chronic) гэж ангилдаг бөгөөд 28 хоногийн судалгаа нь subacute/subchronic, 90 хоногийн судалгаа

нь subchronic ангилалд хамаарах ба давтан тунгаар тодорхой хугацаанд эмийн бодисыг өгөх үед түүний болон метаболитуудын хуримтлал явагдаж, бодисын биед үзүүлэх нөлөөхугацааны явцад гүнзгийрч, тогтолцооны түвшинд илэрдэг. Энэ нь архаг хорон чанарын үндсэн механизмуудтай ижил шинж чанартай юм. Токсикологийн ухаанд богино (subchronic) болон дунд хугацааны (chronic) судалгаанууд нь хоорондоо хамааралгүй биш, харин тасралтгүй үргэлжлэл бүхий ойлголт бүрдүүлдэг 90 хоногийн давтан тунгийн судалгааг архаг хоруу чанарын судалгааны суурь, богино хугацаанд загварчилсан хэлбэр гэж үзэх боломжтой юм. Мөн 28 хоногийн судалгаа нь архаг нөлөөллийн эхлэл үеийн өөрчлөлтийг илрүүлэхэд чиглэсэн урьдчилсан шатны судалгаа гэж үзэгддэг⁴.

Судлагдсан байдал

Хорь дугаар зуунаас эхлэн химийн нэгдэл, шинэ эм болон эрүүл мэндийн нэмэлт бүтээгдэхүүнийг хэрэглээнд нэвтрүүлэхээс өмнө заавал цочмог хорон чанар, архаг хорон чанарын судалгааг мэрэгч амьтанд гүйцэтгэх шаардлагатай болсны үндсэнд 1918 оноос эхлэн энэхүү судалгааны арга зүйг хөгжүүлсэн. OECD 407, 408, болон 452 дугаар арга зүй нь 3 өөр хугацаагаар хорон чанар тодорхойлох туршилтыг гүйцэтгэх арга зүй бөгөөд эдгээр арга зүй нь анх 1981 онд зохиогдож үүнээс хойш шинэчлэл, сайжруулалт хийсээр ирсэн^{1,2,3}. Өнөөдрийн байдлаар 2025 онд google scholar платформ-д ойролцоогоор 59'600 архаг хорон чанарын судалгааны болон тойм өгүүлэл хэвлэгдсэн байгаа бөгөөд дийлэнхи хувь нь OECD арга зүйн дагуу гүйцэтгэсэн байна. Үүний зэрэгцээ Европын холбооны эмийн агентлагын (EMA) ICH M3(R2) удирдамжид зааснаар хүн дээрх клиник туршилтыг эхлүүлэхийн өмнө зайлшгүй шаардлагатай давтан тунгийн хорон чанарын (repeat-dose toxicity) судалгаа хийхдээ эмийн бодисыг тодорхой хугацаанд давтан тунгаар туршиж, түүний аюулгүй байдлыг судлахын тулд клиник судалгааны үргэлжлэх хугацаатай уялдуулан эмнэлзүйн бус судалгааны хугацааг тогтоох явдал юм. Мөн клиник туршилтын үе шат ахихын хэрээр давтан тунгийн судалгааны хугацааг уртасгах шаардлагатайг онцолдог. Жишээлбэл: Богино хугацааны клиник судалгаанд 2–4 долоо

хоногийн судалгаа хангалттай байж болох бол илүү урт хугацааны (жишээ нь ≥ 3 сар) клиник хэрэглээнд 90 хоног буюу түүнээс урт хугацааны судалгаа шаардагдана. Ингэснээр давтан тунгийн хорон чанарын судалгаа нь эмийн бодисын урт хугацааны хэрэглээний үед үүсч болзошгүй эрсдэлийг урьдчилан тодорхойлох, хүний аюулгүй байдлыг хангах үндсэн суурь мэдээллийг бүрдүүлдэг⁴. Дээрх удирдамжуудыг баримтлан архаг хорон чанарын судалгаа хийсэн судалгааны өгүүлүүдийг дараах байдлаар тоймлов.

Наноматериал

Сүүлийн үед биоанагаах ухаан, эмзүй, гоо сайхны бүтээгдэхүүний салбарт нанохэмжээст түүхий эд, материалууд өргөн хэрэглэгдэх болсон. Тухайлбал ZnO (20 нм хэмжээтэй) нанобөөмсийг SD харханд 90 хоногийн турш 125, 250 болон 500 мг/кг давтан тунгаар өдөр бүр амаар өгч, архаг хорон чанарын нөлөөг OECD Test Guideline 408 удирдамжийг баримтлан үнэлсэн байна. Туршилтын хугацаанд үхэл илрээгүй боловч өндөр тунгийн бүлэгт анемитэй холбоотой өөрчлөлт, нойр булчирхайн ацинар эсийн апоптоз, зангилааны гиперплаз, мөн ходоод гэдэсний салстын үрэвсэлт болон кистоз өөрчлөлтүүд илэрчээ. Бүдүүн гэдэсний салст бүрхэвчийн гиперплази ба үрэвсэл бүх тунгийн бүлэгт илэрч, нүдний торлог бүрхэвчийн атрофи дунд ба өндөр тунгийн бүлэгт бүртгэгдсэн байна. Мөн цайрын концентраци элэг, бөөр, гэдэс болон плазмд тунгаас хамааран нэмэгдсэн нь нанобөөмсийн системийн тархалтыг харуулсан бөгөөд эдгээр үр дүнгээс үзэхэд NOAEL тун тогтоогдоогүй, харин LOAEL нь 125 мг/кг гэж үнэлэгдэж, ZnO нанобөөмс нь олон эрхтэнд сөрөг нөлөө үзүүлэх магадлалтайг харуулсан судалгаа болсон байна⁵. Арьс арчилгааны бүтээгдэхүүнүүд, ахуйн будаг, хуванцар хэрэгсэл, шүдний чигчлүүр зэргийн найрлагад ордог наноматериал болох титан диоксид (GST)-ийг SD харханд 90 хоногийн турш уулгаж туршихад туршилтын амьтдад үхэл илрээгүй боловч өндөр болон дунд тунгийн бүлгүүдэд цусны ерөнхий шинжилгээгээр элэг, бөөр болон ходоод гэдэсний замын эрхтнүүдийн эдэд тунгаас хамааралтай гистопатологийн өөрчлөлтүүд, ялангуяа элэг-бөөрний эдийн бүтцийн гэмтэл, салст бүрхэвчийн үрэвслийн шинжтэй өөрчлөлтүүд илэрсэн нь GST-ийг

удаан хугацаанд хэрэглэхэд бөөр шээсний зам, дотоод эд эрхтний тогтолцоонд сөрөг нөлөө үзүүлэх магадлалтайг харуулжээ⁶. Далайн хясаанаас (*Anadara granosa*) арагонит бүтэцтэй нанохэмжээст кальцийн карбонат (CAN) гаргаж авах нь эдийн засгийн хувьд хамгийн хямд бөгөөд нөөц сайтай арга тул CAN-ий архаг хорон чанарын судалгааг 10, 100, 1000 мг/кг тунгаар судалж элэг болон бөөрний үйл ажиллагаа, исэлдэлтийн стрессийн үзүүлэлтүүд, глюкозын солилцоо, мөн липидийн солилцоог үнэлэх зорилгоор биохимийн шинжилгээг гүйцэтгэхэд тунгаас шууд хамааралтайгаар хорон чанар ихэссэн буюу бага тун нь хорон чанар багатай байсан бол тун ихсэх тусам исэлдэх чанар ихсэж, нефротоксик, элэгний эсийн гэмтэл үүсгэх мөн зүрх судасны өвчлөлийн эрсдэлийг нэмэгдүүлсэн үр дүн гарсан байна⁷.

Хүнсний шинэ эх үүсвэр

Дэлхийн хүн амын эрчимтэй өсөлттэй холбоотойгоор генийн өөрчлөлтийн (transgenic) аргыг хүнс, тэжээлийн эх сурвалжийг бий болгоход ашиглах боломжийг судлах болсон билээ. Үүнтэй холбогдон ГНтрансгеник триплоид загасны тосыг (GHtc) хүний хоол хүнсэнд хэрэглэхэд аюулгүй байдлыг үнэлэх зорилгоор Wistar харханд 2.5%, 5% 10% агууламжаар 90 хоногийн турш хоолонд нь нэмэлтээр оруулан уулгаж туршихад үхэл, эмнэлзүйн ач холбогдолтой сөрөг нөлөө илрээгүй, биеийн жин болон хооллолтын хэрэглээ өөрчлөгдөөгүй, цус болон биохимийн шинжилгээ, шээсний шинжилгээ, эд эрхтний жин, гистопатологийн үзүүлэлтүүдийг трансгеник бус загасны тос болон хяналтын бүлгүүдтэй харьцуулахад статистик ач холбогдолтой ялгаа илрээгүй гэсэн судалгааны дүн байна⁸. *Xanthobacter* sp. SoF1 (SoF1) нь автотроф, устөрөгч исэлдүүлэгч бактери бөгөөд уураг ихтэй биомасс үүсгэх чадвартай тул амьтны болон ургамлын гаралтай уургийг орлох эх үүсвэрээр ашиглагддаг бөгөөд SoF1-ийг ашиглан гаргаж авсан уурагт нунтгийг 90 хоногийн турш Wistar харханд 375 мг/кг, 750 мг/кг болон 1500 мг/кг тунгаар уулгаж туршихад туршилтын бодистой холбоотой сөрөг нөлөө, хорон чанарын шинж тэмдэг илрээгүй бөгөөд зорилтот эрхтнүүдэд тодорхой гэмтэл ажиглагдаагүй. Мөн тун хамааралтай өөрчлөлтүүд илрээгүй, NOAEL тун 1500 мг/кг болохыг тогтоож, уг уурагт

нунтагийг урт хугацаанд хэрэглэхэд аюулгүй бөгөөд хүнсэнд уургийн эх үүсвэр болгон ашиглах боломжтой гэж дүгнэжээ⁹.

Байгал орчны аюулгүй байдал

Натрийн дихлороизоцианурат-96% (NaDCC) нь ундны ус, аж үйлдвэрийн ус, бохир ус цэвэрлэхэд өргөн хэрэглэгддэг. Гэвч NaDCC нь хүний уушиг амьсгалын замыг гэмтээх магадлалтай. Натрийн дихлороизоциануратыг 90 хоногийн турш аэрозоль хэлбэрээр (0.4, 2.0, 10.0 mg/mi) тунгаар SD хархыг утахад амьсгалын замын сөрөг өөрчлөлтүүд илэрсэн ба бронхоальвеоларын шингэний шинжилгээнд 10.0 mg/mi бүлэгт нейтрофил эсийн тоо эр, эм аль алинд нь мэдэгдэхүйц өссөн нь үрэвслийн хариу урвалыг илтгэсэн. Гистопатологийн шинжилгээгээр өндөр тунгийн бүлэгт олфактор болон амьсгалын эпителид эозинофил эсийн хуримтлал, цэр ялгарах, трахейн салбаруудын атрофи болон дегенераци, мөн амьсгалын гуурсан хоолойн ханын зузааралт зэрэг өөрчлөлтүүд илэрсэн зэрэг өөрчлөлтүүд нь NaDCC нь тунгаас хамааран амьсгалын замд сөрөг нөлөөтэйг баталсан байна¹⁰.

Ургамлын гаралтай эм

Уламжлалт анагаах ухаанд суурилсан эм бэлдмэл, жоруудын хэрэглээ нь байгалийн гаралтай, гаж нөлөө багатай гэж үзэх хандлага болон архаг өвчний урт хугацааны эмчилгээний хэрэгцээнээс шалтгаалан нэмэгдэж байна. Гэвч эдгээр эмийн аюулгүй байдал, ялангуяа удаан хугацаанд хэрэглэх үеийн хорон чанар, эмийн харилцан үйлчлэл хангалттай судлагдаагүй хэвээр бөгөөд орчин үеийн судалгааны аргаар нотолгоонд суурилсан үнэлгээ хийх шаардлагатай. Үүнтэй холбоотой зарим судалгааны ажлууд хийгдсэн байна. Тухайлбал, үений үрэвслийн эмчилгээнд хэрэглэдэг ургамлын гаралтай AYUSH SG-5 эмийн цочмог, цочмогдуу болон архаг хорон чанарын судалгааг OECD 423, OECD 408 дугаар удирдамжуудын дагуу гүйцэтгэсэн судалгааны дүнд LD₅₀ >2000 мг/кг, цочмогдуу хорон чанарын судалгаагаар 2000 мг/кг тунд хорон чанар үзүүлээгүй, архаг хорон чанарын судалгааг 500, 1000, 1500 мг/кг тунгаар гүйцэтгэхэд судалгааны эм нь бүх тундаа хорон чанар үзүүлээгүй байна¹¹. 29 төрлийн найрлагатай санилноров эмийг тархины судасны ишеми, торлог бүрхэвчийн эмгэгүүд, зүрх судас болон мэдрэлийн

тогтолцооны өвчний үед хэрэглэдэг. Энэхүү уламжлалт эмийн цочмог хорон чанарын судалгааг C57BL/6 хулгана дээр 500-6000 мг/кг тунгаар, архаг хорон чанарын судалгааг WISTAR харх дээр 300 болон 600 мг/кг тунгаар 28 хоногийн турш гүйцэтгэсэн байна. Судалгааны дүнд LD₅₀ >6000 мг/кг, 300 болон 600 мг/кг тунд эмээс нөлөөтэй хорон чанар үзүүлээгүй байна¹².

Мөн түүнчлэн ургамлын найрлагатай эмийг удаан хугацаанд хэрэглэхэд аюулгүй байдлыг үнэлэх нь зайлшгүй шаардлагатай бөгөөд идэвхтэй нэгдлүүдийн архаг хорон чанар (chronic toxicity), тунгийн хуримтлал (bioaccumulation), эмийн харилцан үйлчлэл (drug interaction)-ийг тогтоохыг шаарддаг. *Trigonella foenum-graecum* ургамлын үрээс гарган авсан ханданд агуулагдах галактоманнан нь гидрогелтэй төстэй бүтэц үүсгэж, шим тэжээлийн дамжуулалт болон био-хүртээмжийг нэмэгдүүлдэг ач холбогдолтой. Энэ ЭМНБ-ий цочмогдуу болон архаг хорон чанарын судалгааг OECD 423 болон 408 дугаар удирдамжийн дагуу 2000 мг/кг ба 250, 500, 1000 мг/кг тунгаар тус тус гүйцэтгэхэд хоол, усны хэрэглээ, цусны болон биохимийн шинжилгээний үр дүнд эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад статистик хамаарал бүхий ялгаа ажиглагдаагүй боловч архаг хорон чанарын судалгаагаар 500 болон 1000 мг/кг тунгийн бүлгийн амьтдын цусны ийлдэс дэх глюкозын хэмжээ, бага нягтаршилтай липопротейн холестеролын хэмжээ 1000 мг/кг тунгийн бүлэгт тус тус багассан байна. Судалгааны бүлгүүдэд гистоморфологийн шинжилгээг гүйцэтгэхэд амьтдын эрхтэнд судалгааны бэлдмэлээс шалтгаалсан эмгэг өөрчлөлт илрээгүй байна¹³. Зүүн өмнөд азид ургадаг мод *Averrhoa carambola* нь антиоксидант болон гиперлипидемийн эсрэг үйлдэлтэй бөгөөд уламжлалт анагаах ухаанд төрөл бүрийн өвчнийг эмчлэхэд хэрэглэгдэж ирсэн хэдий ч жимсэнд агуулагдах оксалийн хүчил нь бөөрний өвчтэй хүмүүсийн хэрэглээг хязгаарлаж болзошгүй бөгөөд каромбоксин нь мэдрэлийн системд хорон чанар үзүүлэх эрсдэлтэй. Тиймээс уг ургамлын навчны спиртэн хандны архаг хорон чанарын судалгааг 250, 500, 1000 мг/кг тунгаар гүйцэтгэсэн ба амьтдын хооллолт, ааш, зан төлөвт мөн эмээс

хамааралтай нөлөө үзүүлээгүй байна¹⁴.

Дүн шинжилгээ ба таамаглал

Архаг хорон чанарын судалгаанд баримтлах арга зүйн ерөнхий зарчим

Амьтны орчин нөхцөл: Туршилтын амьтдыг лабораторийн стандарт нөхцөлд арчилж, өрөөний температурыг 22±3°C, харьцангуй чийгшлийг 50–60% байлгана. 12 цаг гэрэл – 12 цаг харанхуй горимтой хиймэл гэрэлтүүлэг ашиглаж, амьтдад стандарт хорголжин тэжээл болон ундны усыг чөлөөтэй олгоно.

Туршилтын амьтан сонгох: Тунгийн бүлэг бүрт дор хаяж 20 толгой амьтан (тухайлбал 10 эм, 10 эр 100-150 гр жинтэй цагаан харх) ашиглана.

Туршилтын бүлэг ба тунгийн хэлбэлзэл: Хязгаарлагдмал туршилт (Limit test) хийхээс бусад тохиолдолд дор хаяж гурван өөр тунгийн түвшин болон нэг зэрэгцээ хяналтын бүлэг ашиглана. Ингэснээр тунгийн хамааралтай нөлөөг илрүүлэх боломжтой бөгөөд сөрөг нөлөө үзүүлэхгүй тунг (NOAEL-no observed adverse effect level) тогтоох боломжтой. Тунгийн хоорондын зөрүүг 2–4 дахин байхаар тохируулах нь оновчтой бөгөөд тунгийн хооронд хэт их (6–10 дахин) зөрүү гаргахын оронд дөрөв дэх бүлэг нэмэх нь илүү тохиромжтой гэж үздэг^{1,2,3}.

Оношлогоо/Үнэлгээний үзүүлэлтүүд

Эмнэлзүйн ажиглалт: Туршилтын амьтдад 90 хоногийн турш өдөр бүр ижил цагт эмнэлзүйн дараах өөрчлөлтүүдийг ажиглана. Үүнд: Үсэн бүрхүүл, нүд, салст, шээс ба ялгадасны өнгө, нулимс ялгаралт, амьсгал, алхалт, хөдөлгөөний хариу үйлдэл, давтагдмал хэвшмэл үйлдэл болон этгээд зан авирын илрэлүүдийг бүртгэнэ.

Биеийн жин ба хоол/усны хэрэглээ: Бүх амьтдыг долоо хоногт нэг удаа жинлэнэ. Хоолны хэрэглээг долоо хоногт нэг удаа хэмжих шаардлагатай. Хэрвээ туршилтын бодисыг ундны усанд нэмж өгч байгаа бол усны хэрэглээг мөн долоо хоногт нэг удаа хэмжинэ. Хоолонд нэмж өгөх эсвэл амаар өгөх (gavage) тохиолдолд усны хэрэглээг хэмжиж болно.

Цусны ерөнхий шинжилгээ:

Туршилтын эцсийн өдөр шинжилгээ хийх ба

цусны дээж авахын өмнө амьтдыг шөнийн турш өлөн байлгана. Цусны дээжинд гематокрит, гемоглобины концентраци, улаан эсийн тоо, ретикулоцитийн тоо, цагаан эсийн тоо, тромбоцитын тоо, мөн цусны бүлэгнэлт тодорхойлно.

Биохимийн шинжилгээ: Цусны ийлдсэнд натри, кали, глюкоз, нийт холестерин, HDL, LDL, мочевины азот, креатинин, нийт уураг, аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, шүлтлэг фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, сорбитол дегидрогеназ, билирубин зэрэг үзүүлэлтүүдийг шинжилнэ.

Шээсний шинжилгээ: Туршилтын төгсгөлд амьтадыг 12 цаг өлөн байлгасны дараа шээс цуглуулах торонд (metabolic cage) 3 цагийн турш байрлуулж шээсний дээжийг цуглуулна. Шээсний дээжинд өнгө, эзэлхүүн, харьцангуй нягт, pH, уураг, глюкоз, мөн цус болон цусны эсүүдийн агууламж (KET, NIT, URO, BIL, PRO, GLU, SG, LEU, Ph) зэрэг үзүүлэлтийг шинжилнэ.

Дааврын шинжилгээ: Цусны дээжинд T3 болон T4, TSH бамбайн дааврын агууламжийг тодорхойлно.

Задлан шинжилгээ ба гистопатологи: Туршилтын амьтдыг энэрэнгүй аргаар нойрсуулж өгүүтгэсний дараа амьтдын биеийн гадаргуу, цээж, хэвлийн хөндийн эрхтэнд нарийвчлан задлан шинжилгээ (necropsy) хийж бүртгэл хөтөлнө. Гол эрхтнүүд болох элэг, бөөр, ходоод, зүрх, уушиг, бөөрний дээд булчирхай, тархи, умай, өндгөвч, төмсөг, түрүү булчирхай, үрийн цэврүүг гистопатологийн шинжилгээнд бэлтгэнэ^{1,2,3}.

Архаг хорон чанарын судалгаанд шинээр тусгагдаж буй биомаркерууд ба дэвшилтэт аргууд.

2024 оноос эхлэн OECD 407, 408 болон 452 дугаар удирдамжид туршижбуй эмийн бодисын нүдэнд үзүүлэх шууд болон системийн хорт нөлөөг илрүүлэх зорилгоор офтальмоскопийн шинжилгээг заавал гүйцэтгэхээр зааж байгаа. Офтальмоскопоор нүдний ёроол, торлог бүрхэвч, харааны мэдрэл, судас болон шар толбоны өөрчлөлт (үрэвсэл, цус хуралт, гэмтэл, хаван, доройтол)-ийг үнэлнэ. Боломжтой тохиолдолд бүх амьтдад, заавал өндөр тунгийн болон эрүүл хяналтын бүлгийн

амьтдад туршилтын өмнө болон судалгааны төгсгөлд шинжилгээ хийнэ. Хэрэв нүдний өөрчлөлт илэрвэл судалгаанд хамрагдсан бүх амьтадыг шинжилнэ.

Мөн түүнчлэн архаг хорон чанарын судалгаанд уламжлалт гистопатологийн үзүүлэлтүүдээс гадна молекул биологи, omics (геномик, протеомик, метаболомик) шинжилгээг өргөн ашиглах хандлага нэмэгдэж байна. Энэ технологи нь молекулын түвшний хариу урвал, эрхтэн, эсийн стрессийн механизм, урт хугацааны хордлогын молекулын маркерууд-ыг илрүүлдэг. Генийн түвшинд үүсэх гэмтэл нь урт хугацааны хэрэглээний хорон чанарын нөлөөг үнэлэх ДНХ-ийн гэмтэл, хромосомын өөрчлөлт, мутацийн түвшинг олон аргаар (Comet assay, micronucleus test гэх мэт) ашиглан үнэлдэг. Энэ нь аливаа эмийн бодисыг урт хугацаанд хэрэглэсний дараа хорт хавдар үүсэх эрсдэлийг урьдчилан үнэлэх боломжийг олгодог.

Үүний зэрэгцээ амьтныг туршилтад хэрэглэх тоог бууруулах зорилгоор ёс зүй, үр ашгийг дээшлүүлэн 4R principle (Орлуулах, Цөөрүүлэх, Сайжруулах, Хариуцлага) зарчмыг баримтлах шаардлага улам бүр нэмэгдэж байгаатай холбогдон in vitro эсийн загвар, органоид, “organ-on-a-chip” систем болон хиймэл оюунд суурилсан in silico таамаглалын аргуудыг архаг хорон чанарын үнэлгээнд шат дараатайгаар нэвтрүүлэх хандлагатай байна. Эдгээр альтернатив загварууд нь амьтны туршилтыг орлуулах, багасгахад хувь нэмэр оруулахаас гадна хүний биед илүү ойролцоо, бодитой үр дүн гаргах боломжийг нэмэгдүүлэх давуу талтай юм. Мөн нано бүтэцтэй болон шинэ технологид суурилсан бэлдмэлүүдийн онцлогийг харгалзан эрхтэн системд илрэх урт хугацааны нөлөөг илүү нарийвчлалтай үнэлэх шаардлага нэмэгдэж байгаатай уялдан уламжлалт хорон чанарын аргуудыг молекулын түвшний өгөгдөл, биомаркер болон альтернатив туршилтын загваруудтай уялдуулсан интеграцчилсан үнэлгээний арга зүйг хөгжүүлэх нь чухал чиглэл болж байна^{15,16,17}.

Архаг хорон чанарын өнөөгийн судалгааны зарим сул тал

Архаг хорон чанарын судалгаа нь эмнэлзүйн практикт өндөр ач холбогдолтой хэдий ч 90

хоног ба түүнээс урт хугацааны туршилтууд нь өртөг зардлын хувьд өндөр, урт хугацаа, хүний нөөц шаардагддаг. Зарим сөрөг нөлөө нь урт хугацаанд илрэх тул 90 хоног хангалттай бус байх боломжтой. Бодисын солилцооны системийн нарийн механизм тодорхойлоход хязгаарлагдмал, зөвхөн эрхтэн систем, гистопатологи болон гистоморфологи, биохими, цусны ерөнхий шинжилгээний үзүүлэлтээр хязгаарлагддаг тул молекул түвшний механизмд оролцдог биомаркеруудыг тодорхойлоход нэмэлт технологиуд шаардлагатай. Түүнчлэн хүн болон мэрэгч амьтдын эд эрхтний бүтэц, физиологийн онцлог, бодисын солилцооны үйл явц харилцан адилгүй байдгаас шалтгаалан мэрэгч амьтанд илэрсэн сөрөг нөлөө нь хүн дээр яг ижил шинж тэмдгээр илрэхгүй байх магадлалтай тул туршилтын амьтанд илэрсэн үр дүнг хүний биед шууд дүйцүүлэн тайлбарлахад тодорхой хязгаарлалт үүсдэг.

Мөн үүнээс гадна туршилтын бэлдмэл эсвэл химийн нэгдлийн хэрэглэх замаас (administration route) хамааран тухайн эмийн хорон чанар тодорхойлох туршилтад нэмэлтээр өөрчлөлт хийх шаардлагатай болно. Хэрэв судалгааны бэлдмэлийн талаар өмнө хорон чанарын судалгаа хийгдэж байгаагүй, мэдээлэл байхгүй тохиолдолд судалгааны үед үхэл илрэх эрсдэлийг тооцож судалгааны хугацаа уртсах тусам нэг бүлэгт судалгаа гүйцэтгэх амьтны тоог нэмэх шаардлагатай болж байгаа нь цаашлаад өртөг нэмэгдэх гол шалтгаан болж байна. Хэдийгээр OECD 407, 408, 452 зэрэг удирдамжийн дагуу урт хугацааны турш бэлдмэлийг хэрэглэх үед үүсэх хорон чанарыг тодорхойлж байгаа хэдий ч дээрхи удирдамжууд нь тухайн нэгдлийн хорт хавдар үүсэх эрсдэлтэй эсэхийг тодорхойлох боломжгүй байх зэрэг шалтгаанууд нь тухайн судалгааны сул тал болж байна^{18,19}.

Дүгнэлт

Архаг хорон чанарын судалгаа нь эмийн бодис, биологийн идэвхт болон хүнсний бүтээгдэхүүнийг удаан хугацаанд хэрэглэх үеийн аюулгүй байдлыг үнэлэхэд чухал ач холбогдолтой судалгааны арга зүй юм. OECD-ийн 407, 408, 452 удирдамжид тулгуурласан уламжлалт үзүүлэлтүүд нь зорилтот эрхтэнд илрэх магадлалтай сөрөг нөлөөг илрүүлэх, гаж нөлөө үзүүлэхгүй (NOAEL) түвшинг тогтоох

үндэс болдог.

Сүүлийн жилүүдэд офтальмоскопийн үнэлгээ, молекул болон omics технологи, хөгжиж буй биомаркеруудыг ашиглах нь архаг хордлогын механизмийг илүү нарийвчлалтай тодорхойлох боломжийг нэмэгдүүлж байна. Мөн 4R зарчмыг^{15,16,17} баримталсан альтернатив in vitro болон in silico загваруудыг нэвтрүүлэх хандлага нь судалгааны үр ашгийг дээшлүүлэх, амьтны туршилтыг бууруулах ач холбогдолтой.

Иймдархаг хорон чанарын үнэлгээг уламжлалт болон дэвшилтэт аргуудыг уялдуулсан интеграцчилсан байдлаар хэрэгжүүлэх нь орчин үеийн эм, шинэ технологид суурилсан бүтээгдэхүүний урт хугацааны аюулгүй байдлыг хангахад чухал хэвээр байна.

Ном зүй

1. Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents [Internet]. OECD. 2024. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/2008/10/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents_g1gh292f.html
2. Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents [Internet]. OECD. 2025. Available from: https://www.oecd.org/en/publications/2018/06/test-no-408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents_g1gh2931.html
3. Test No. 452: Chronic Toxicity Studies. OECD. 2024.
4. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals.
5. An SSA, Park HS, Shin SS, Meang EH, Hong JS, Park JI, et al. A 90-day study of subchronic oral toxicity of 20 nm, negatively charged zinc oxide nanoparticles in Sprague Dawley rats. *International Journal of Nanomedicine*. 2014 Dec; 9:79.
6. Kim SH, Park MK, Seol JK, Im JM, Seo HS, Park HJ, et al. Repeated-dose 90-day oral toxicity study of GST in Sprague-Dawley rats. *Environmental Analysis Health and Toxicology*. 2022 May 11;37(2): e2022013.
7. Suleiman KY, Babatunde Samuel Okediran, Abubakar Danmaigoro, Ahmed H, Kenechukwu Tobechukwu Onwuama, Solomon KE, et al. Modified Synthesis, Characterization and Serum Assessments

- of Oral Doses of Calcium Carbonate Aragonite Nanoparticles. Research Square (Research Square). 2024 Nov 18;
8. Guo J, Li Y, Wang Y, Chen B, Hu Y, Yasheng Musha, et al. A 90-Day Subchronic Toxicity Study of Consumption of GH-Transgenic Triploid Carp in Wistar Rats. *Fishes*. 2022 Jan 5;7(1):10–0.
 9. Choi B, Rybert Glöwits, Murbach TS, Endres JR, Gőbor Hirka, Szakonyinő IP. 90-day oral toxicity study in rats of a protein-rich powder derived from *Xanthobacter* sp. SoF1. *Journal of Applied Toxicology*. 2024 Aug 4;44(11):1816–30.
 10. 1.Park CM, Jeon S, Kim YH, Kim J, Choi SJ, Shim I, et al. Sodium dichloroisocyanurate toxicity in rats during a 90-day inhalation toxicity study. *Toxicology and Applied Pharmacology* [Internet]. 2022 Oct 13; 456:116279.
 11. Gaidhani SN, Reddy SV, Ala S, Kumar S, Jamdagni SB, Dhiman KS, et al. Acute and repeated dose oral toxicity study of AYUSH SG-5 in Sprague Dawley rats. *International Journal of Ayurveda Research*. 2025 Jan 1; 6(1):25–31.
 12. ChangSheng L, Tserendash C, Gerelt-Od ME, Batbayar B, Altankhuyag U, Batbaatar MA, et al. Acute and Subchronic Toxicity Study of Sampilnorov Wurile. *Pharmacognosy Journal*. 2025 May 7;17(2):203–10.
 13. Ganesh MK, Cherian RK, Das Sivadasan S, Aryan M, Madhavamenon KI. Safety assessment of a proprietary fenugreek mucilage composition (FenuMat®): Acute and subchronic toxicity studies. *Toxicology Reports*. 2026 Jun; 16:102187.
 14. Saghir SAM, Abdulghani MAM, Alruhaimi RS, Ahmeda AF, Al-Gabri NA, Alomaisi SAMA, et al. Acute and sub-chronic toxicological evaluation of Averrhoa carambola leaves in Sprague Dawley rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022 Jul 21;29(60):90058–69.
 15. Prior H, Baldrick P, Clarke DO, Passini E, Sewell F, Meer P van. Exploring Greater Flexibility for Chronic Toxicity Study Designs to Support Human Safety Assessment While Balancing 3Rs Considerations. *International Journal of Toxicology*. 2024 May 31;43(5):456–63.
 16. Lee KH, Lee DW, Kang BC. The “R” principles in laboratory animal experiments. *Laboratory Animal Research*. 2020 Dec 9;36(1).
 17. Liu J, Xiang Zai, Tian X, Li J, Yan S, Wang T. Practical implementation and impact of the 4R principles in ethnopharmacology: Pursuing a more humane approach to research. *Frontiers in Pharmacology*. 2025 Mar 28;16.
 18. Erhirhie EO, Ihekwereme CP, Ilodigwe EE. Advances in acute toxicity testing: strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdisciplinary Toxicology*. 2018 May 1;11(1):5–12.
 19. Dent MP. Strengths and limitations of using repeat-dose toxicity studies to predict effects on fertility. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2007 Aug;48(3):241–58.