

ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИНГИБИТОРА TDP1

Е.О.Казакова

Научный руководитель: профессор, д.х.н. А.А. Бакибаев

Научный консультант: начальник отдела фармакологических исследований (ОФИ) ООО «Ифар»

В.В.Быков

Национальный исследовательский Томский государственный университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

E-mail: kazakova.e.o@mail.ru

PILOT STUDY OF ACUTE TOXICITY OF TDP1 INHIBITOR

E.O.Kazakova

Scientific Supervisor: Professor, PhD A.A.Bakibaev

Scientific adviser: Head of the Department of Pharmacological Research (DPR) ООО "Iphar"

V.V.Bykov

National Research Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin str., 36, 634050

E-mail: kazakova.e.o@mail.ru

Abstract. *To date, malignant neoplasms are the most pressing medical and social problem both in our country and abroad, despite the introduction of innovative technologies in diagnostics, therapy, and prophylactics. Lung cancer is the most common malignant neoplasm worldwide. Since the beginning of the twentieth century, the incidence of lung cancer has increased, and its growth is especially pronounced in industrially developed countries, where it ranks first in the structure of cancer morbidity. In Russia, over the last ten years, the incidence of lung cancer has decreased, but yet more than 1000000 new cases are diagnosed annually, and lung cancer by remains in first place among all malignant neoplasms among men. Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 (Tdp1) that result in stalled Top1 are commonly employed against cancer. Nowadays, major methods are used for the treatment of patients with lung cancer: surgery, radiation, chemoradiation, drugs, and combined methods. Combination chemotherapy with DNA repair inhibitors can potentially improve response to these widely used chemotherapeutics.*

Введение. Злокачественные новообразования — одна из основных проблем, стоящих на повестке дня современной медицины, и основная причина возрастающей смертности населения развитых и развивающихся стран [1]. Рак легких во многих индустриально развитых странах представляет одну из самых актуальных проблем онкологии. Данное заболевание является наиболее частой злокачественной опухолью и основной причиной смерти от онкологических заболеваний. Стремительное нарастание заболеваемости, поражающее наиболее трудоспособный контингент населения, не связанное с увеличением продолжительности жизни людей и улучшением диагностики, носит характер эпидемического бедствия, поэтому является не только медицинской, но и государственной социальной проблемой. От рака легкого ежегодно умирает более 2 млн. человек. В настоящее время во многих государствах рак легкого является основной причиной смертности населения от онкологических заболеваний [2]. В настоящее время рак легкого занимает ведущее место в структуре онкологической

заболеваемости населения России, а заболеваемость злокачественными образованиями органов дыхательной системы не имеет тенденции к снижению. Каждая четвертая злокачественная опухоль, выявляемая у мужчин, и каждая двадцатая у женщин, являются новообразованиями трахеи, бронхов, легкого. В общей структуре онкологической заболеваемости России злокачественные новообразования данной локализации занимают 3-е место (10,2%) в списке ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости, в то время как среди мужского населения страны данное заболевание занимает первое место (17,8%) [3]. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является перспективной мишенью для лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Ингибитор Tdp 1 – один из ключевых ферментов репарации, который перспективным путем увеличивает успешность терапии цитостатиками рака легкого [4]. Изучение острой токсичности – токсичности при однократном введении – является составной частью доклинических исследований новых фармакологических средств. Однако для планирования качественного дизайна необходимо проводить пилотное исследование. Это позволит получить данные необходимого качества и минимизировать количество животных в основном исследовании. Полученные данные будут необходимы для разработки дизайна последующих исследований, в том числе дизайна фармакокинетики. Целью настоящей работы явилось пилотное исследование острой токсичности ингибитора Tdp1.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовали соединение Tdp1 – препарат комплексной терапии с цитостатиками – топотеканом и доксорубицином. Исследование проведено на мышах стока CD-1. Для пилотного исследования было использовано 4 группы животных (по 6 животных в группе) согласно таблице 1.

Таблица 1

Дизайн пилотного исследования острой токсичности ингибитора Tdp1

Группа	Доза мг/кг	Объем введения, мл	Пол животных
1	0 (плацебо)	1	Самцы
2	300		
3	0 (плацебо)		Самки
4	420		

Объект исследования вводился внутривенно в объеме 1 мл, максимально допустимом объеме на один прием для мышей. Проводился клинический осмотр и взвешивание животных в течение 14 дней, фиксировалась смертность.

Результаты. В процессе измерения массы тела мышей в течение 14 дней после введения ингибитора Tdp1 статистически значимых изменений выявлено не было (табл.2).

Таблица 2

Динамика изменения средней массы мышей в группе в течение 14 дней
после введения объекта исследования

Пол	Группа	Масса, г										
		0	1	2	3	6	7	8	9	10	13	14
Самцы	1 (0 мг/кг)	33,2 ± 0,9	34,2 ± 0,9	34,6 ± 0,9	35,0 ± 0,8	32,4 ± 1,2	34,0 ± 0,9	35,2 ± 0,9	35,6 ± 0,8	36,0 ± 0,8	36,2 ± 0,9	36,2 ± 0,8
	2 (320 мг/кг)	35,1 ± 0,4	34,2 ± 0,6	34,8 ± 0,6	35,6 ± 0,7	33,1 ± 1,0	33,3 ± 0,9	34,6 ± 1,1	35,3 ± 1,0	35,8 ± 0,9	35,7 ± 1,0	35,9 ± 0,9
Самки	3 (0 мг/кг)	24,9 ± 0,5	24,8 ± 0,6	25,0 ± 0,8	25,4 ± 0,8	25,6 ± 0,9	25,7 ± 0,8	25,6 ± 0,8	25,6 ± 0,8	25,7 ± 0,8	25,6 ± 0,8	26,1 ± 0,9
	4 (400 мг/кг)	24,0 ± 0,4	24,2 ± 0,5	24,4 ± 0,5	24,4 ± 0,7	24,5 ± 0,6	24,1 ± 0,5	24,3 ± 0,5	24,3 ± 0,4	24,5 ± 0,3	25,0 ± 0,4	25,6 ± 0,5

В результате проведенного исследования ни в одной из групп мышей отклонений в состоянии здоровья выявлено не было, смертности также не зафиксировано (табл. 3).

Таблица 3

Результаты смертности мышей в течение 14 дней после введения объекта исследования

Пол	Доза, мг/кг	Общее число животных	Число погибших животных
Самцы	0	6	0
	320	6	0
Самки	0	6	0
	400	6	0

Заключение. Дозы ингибитора Tdp1: 300 мг/кг для самцов и 420 мг/кг для самок не являются близкими к летальным и не вызывают клинически видимых признаков нарушения здоровья. Эти данные будут необходимы для разработки дизайна основного исследования острой токсичности ингибитора Tdp1 при внутрибрюшинном введении мышам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сушинская Т. В., Жордания К. И., Паяниди Ю. Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России // Онкогинекология. – 2015. – № 3. – С. 40-43.
2. Нидюлин В., Эрдниева Б. Об эпидемиологии рака легких // Медицинский вестник Башкортостана – 2009 – Т. 4, № 1 - С. 60-63.
3. Каприн А., Старинский В., Петрова Г. Злокачественные новообразования в России // Минздрава России. – 2017. – № 2. - С. 52-57
4. Речкунова Н. И., Лебедева Н. А., Лаврик О. И. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1–новый участник репарации апуриновых/апиримидиновых сайтов в ДНК //Биоорганическая химия. – 2015. – Т. 41. – №. 5. – С. 531-531.