

ИЗУЧЕНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГЛИКОЗИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛОКАРБАЗОЛА ЛХС-1208 НА КРЫСАХ

А.А. Николина, Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева, В.А. Чалей, Н.П. Ермакова, В.М. Бухман
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва,
Каширское шоссе, 23

Контакты: Алена Андреевна Николина osipova.alio@ya.ru

Введение. В ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России рядом ученых была разработана инъекционная лекарственная форма на основе субстанции гликозидного производного индокарбазола — ЛХС-1208, изучены ее противоопухолевая активность и механизм противоопухолевого действия, что явилось основанием для доклинического изучения токсичности этого препарата.

Цель исследования — изучение субхронической токсичности лекарственной формы гликозидного производного индокарбазола ЛХС-1208 при внутрибрюшинном введении крысам.

Материалы и методы. Лекарственная форма исследуемого препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 9,0 мг во флаконе. Исследование проведено на 40 здоровых неинбредных крысах-самцах, полученных из разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Было изучено действие препарата на периферическую кровь, функциональное состояние печени, почек и желудочно-кишечного тракта животных.

Результаты. Препарат ЛХС-1208 при ежедневном внутрибрюшинном введении крысам в течение 15 дней в 3 исследованных дозах (суммарные дозы 200, 100 и 50 мг/кг) не вызывал гибели животных, не оказывал влияния на их общее состояние, не вызывал внешних проявлений токсичности, не изменял поведенческие реакции животных и не оказывал влияния на функциональное состояние печени, почек и поджелудочной железы.

Выводы. Полученные результаты изучения субхронической токсичности на крысах явились основанием для дальнейшего доклинического токсикологического изучения лекарственного препарата ЛХС-1208.

Ключевые слова: субхроническая токсичность, производные индокарбазола, ЛХС-1208

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-3-62-69

RESEARCH OF SUBCHRONIC TOXICITY IN RATS OF GLYCOSIDE DERIVATIVE OF INDOLOCARBAZOLE LCS-1208

A.A. Nikolina, N.Ju. Kul'bachevskaya, O.I. Konjaeva, V.A. Chaley, N.P. Ermakova, V.M. Bukhman
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Background. In N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center has been developed injectable dosage form based on the substance of indolocarbazole derivative LCS-1208, studied its antitumor activity and mechanism of antitumor effect, which was the basis for the pre-clinical study of the drug toxicity.

Objective. The study of subchronic toxicity of formulation of glycoside derivative of indolocarbazole — LCS-1208 after intraperitoneal application to rats.

Materials and methods. Dosage form of study drug: lyophilisate for preparation of solution for injection of 9,0 mg in vial. The study was conducted on 40 healthy non inbred male rats, which were obtained from the breeding of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. It was studied the action of the drug on the peripheral blood, the functional state of the liver, kidney and gastrointestinal tract of animals.

Results. The drug LCS-1208 by daily intraperitoneal administration to rats for 15 days in the 3 studied doses (total dose 200 mg/kg, 100 mg/kg and 50 mg/kg) did not cause death of animals, had no effect on the general condition of the animals, did not cause external manifestations of toxicity, did not change behavioral responses of animals and had no effect on the functioning of the studied organs.

Conclusion. The results obtained by the study of the subchronic toxicity in rats were the basis for further preclinical toxicology study of the drug LCS-1208.

Key words: subchronic toxicity, derivatives of indolocarbazole, LCS-1208

Введение

Ранее была продемонстрирована противоопухолевая активность индолокарбазоловых антибиотиков стауроспорина и ребеккамицина [1, 2], что послужило основанием для дальнейшего поиска соединений, проявляющих противоопухолевую активность, среди производных индолокарбазолов [3–7].

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России рядом ученых была разработана инъекционная лекарственная форма на основе субстанции гликозидного производного индолокарбазола — ЛХС-1208 [8], изучены ее противоопухолевая активность и механизм противоопухолевого действия [9, 10], что явилось основанием для доклинического изучения токсичности этого препарата.

В предыдущем сообщении [11] были представлены результаты доклинического изучения острой токсичности ЛХС-1208 на мышах и крысах, самках и самцах, при 2 путях введения (внутрибрюшинно и внутривенно). Установлено отсутствие половых отличий для мелких лабораторных животных при 1-кратном внутривенном и внутрибрюшинном введении ЛХС-1208. Расчетные токсические дозы лекарственного препарата ЛХС-1208 получены только при внутрибрюшинном введении мышам-гибридам В6D2F1: для мышей-самок полуметальная доза (LD_{50}) составила 143 (134–170) мг/кг; для мышей-самцов LD_{50} — 143 (136–159) мг/кг, так как при применении ЛХС-1208 в фиксированной концентрации и максимально возможных объемах внутривенно мышам и внутривенно и внутрибрюшинно крысам гибели животных не наблюдали. Установлено, что у мышей и крыс, получавших ЛХС-1208 внутрибрюшинно во всех дозах, наблюдалось дозозависимое снижение массы тела по сравнению с изменениями массы тела контрольных животных. У мышей и крыс, получавших ЛХС-1208 внутривенно, снижения массы тела не наблюдалось.

Полученные результаты изучения острой токсичности явились основанием для дальнейшего доклинического токсикологического изучения лекарственного препарата ЛХС-1208.

Цель исследования — изучение субхронической токсичности лекарственной формы гликозидного производного индолокарбазола ЛХС-1208 при внутрибрюшинном введении крысам.

Материалы и методы

Исследования выполнялись в соответствии с международными и российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных [12].

Характеристика тест-системы для определения субхронической токсичности. Работа проведена на 40 здоровых неинбредных крысах-самцах, полученных

из разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все животные были здоровы и находились в стандартных условиях содержания и кормления.

Исследуемый препарат. Наименование лекарственного препарата: ЛХС-1208.

Международное химическое наименование: 6-амино-12-(α -L-арабинопиранозил) индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион.

Соединение синтезировано в лаборатории химического синтеза НИИ ЭДнТО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 9,0 мг во флаконе. Лекарственная форма создана в лаборатории разработки лекарственных форм НИИ ЭДнТО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Процедура введения. Изучение субхронической токсичности лекарственного препарата ЛХС-1208 серий 110414 и 120414 проводилось на неинбредных крысах-самцах при внутрибрюшинном введении. Содержимое флакона растворяли в воде для инъекций до получения рекомендованной концентрации — 3,0 мг в 1 мл. Препарат вводили крысам внутрибрюшинно ежедневно 15-кратно в 3 дозах, рассчитанных исходя из дозы, полученной в опытах по изучению острой токсичности при введении максимально возможного 1-кратного объема — 100 мг/кг, увеличенной и уменьшенной в 2 раза соответственно: суммарная доза 200 мг/кг (разовая доза 13,3 мг/кг), 100 мг/кг (разовая доза 6,7 мг/кг), 50 мг/кг (разовая доза 3,3 мг/кг).

В каждой группе животных использовали по 10 крыс, 5 крыс из каждой группы выводили из эксперимента на 3-и сутки, остальные 5 — на 30-е сутки после окончания курса введения препарата. Контрольным животным вводили 15-кратно ежедневно внутрибрюшинно 0,9 % физиологический раствор хлорида натрия в объеме 1,0 мл. День последнего введения препарата принимали за нулевые сутки, фоновые показатели измеряли на 18-е сутки.

Время проведения экспериментов. Эксперимент проводился в период с сентября по октябрь 2014 г.

Критерии оценки субхронической токсичности. Критериями оценки субхронической токсичности служили: число павших животных и сроки их гибели, клиническая картина интоксикации, данные клинико-лабораторных исследований, поведенческие реакции и патологические изменения в тканях и внутренних органах, выявляемые при аутопсии павших и выживших животных, выведенных из эксперимента в конце опыта (макроскопическая оценка). Продолжительность наблюдения за животными после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения лекарственного препарата ЛХС-1208 составляла 30 сут.

При изучении субхронической токсичности исследовали действие препарата на периферическую кровь, функциональное состояние печени, почек, желудочно-кишечного тракта и других органов животных.

Периферическую кровь животных анализировали на автоматизированном гематологическом анализаторе МЕК-6450К (Nihon Kohden, Япония). Биохимическое исследование крови крыс проводили на биохимическом анализаторе «Hitachi». Анализ мочи проводили на анализаторе мочи «Arkray».

Методы статистической обработки данных. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel и BioStat Professional. Рассчитывали параметры, обычно используемые в токсикологии. За достоверные принимали различия при $p \leq 0,05$. Количественные результаты изменений относительной массы внутренних органов, биохимических показателей крови и показателей периферической крови представлены как среднее значение \pm статистическое отклонение.

Результаты и обсуждение

Общетоксическое действие и переносимость лекарственного препарата ЛХС-1208

при 15-кратном внутрибрюшинном применении

В результате проведенных исследований по изучению субхронической токсичности показано, что ЛХС-1208 в лекарственной форме при 15-кратном ежедневном внутрибрюшинном применении во всех изученных дозах не вызывал гибели животных и внешних проявлений токсичности, не изменял

поведенческие реакции животных. Крысы охотно поедали корм, сохраняли двигательную активность (табл. 1).

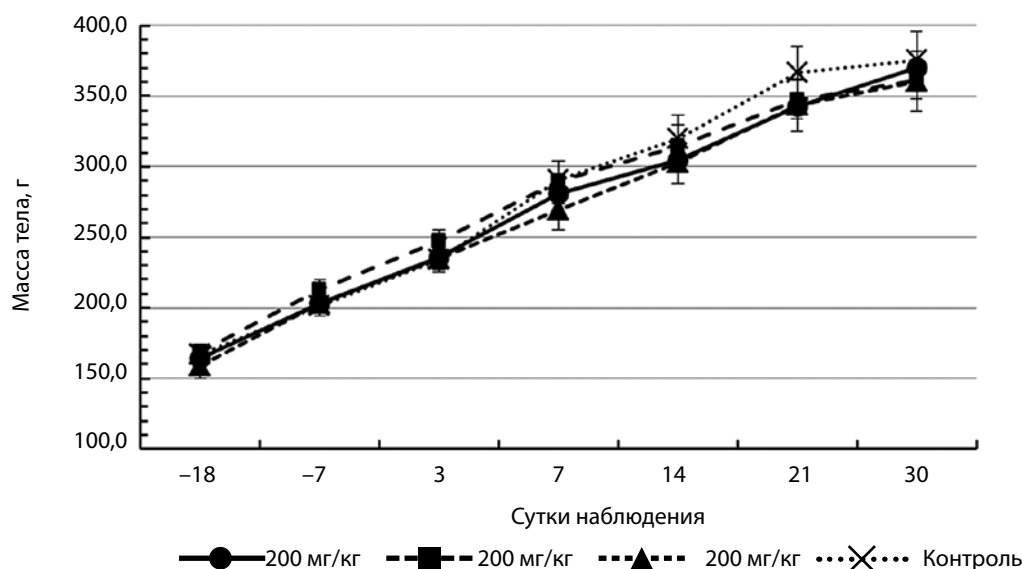
Таблица 1. Гибель животных от токсичности и внешние признаки интоксикации у крыс после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208

Доза препарата, мг/кг		Погибшие/живые животные	Внешние признаки интоксикации
разовая	суммарная		
13,3	200	0/10	Отсутствовали
6,7	100	0/10	Отсутствовали
3,3	50	0/10	Отсутствовали
Контроль		0/10	Отсутствовали

Установлено, что препарат ЛХС-1208 во всех исследуемых дозах не вызывал снижения массы тела крыс по сравнению с животными контрольной группы как во время введения препарата (-7-е сутки), так и на протяжении всего срока наблюдения. Изменения массы тела крыс, получавших препарат во всех исследованных дозах, колебались в пределах физиологических норм для данного вида животных (см. рисунок).

Влияние лекарственного препарата ЛХС-1208 на периферическую кровь

Клинический анализ крови крыс после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного применения ЛХС-1208 показал, что препарат во всех изученных дозах не влиял на показатели периферической крови крыс на протяжении всего срока наблюдения (30 сут).



Изменения массы тела неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208. Данные представлены как среднее значение \pm статистическая ошибка

Число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, количество гемоглобина и показатели гематокрита колебались на уровне показателей периферической крови контрольных крыс и в пределах физиологической нормы для данного вида животных (табл. 2).

После 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208 в исследованных дозах не отмечено изменений в соотношении циркулирующих в периферической крови лимфоцитов и гранулоцитов по сравнению с данными животных контрольной группы (табл. 3).

Таблица 2. Клинический анализ крови неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208

Доза препарата, разовая/суммарная мг/кг	Результаты					
	Фон (–18-е сутки)	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	30-е сутки
Общее число лейкоцитов, $10^9/\text{л}$						
13,3/200	$15,8 \pm 3,2$	$14,3 \pm 3,5$	$22,2 \pm 3,7$	$18,2 \pm 2,8$	$23,2 \pm 3,4$	$28,1 \pm 14,5$
6,7/100	$12,6 \pm 1,6$	$12,6 \pm 3,3$	$22,9 \pm 4,0$	$19,7 \pm 4,3$	$22,6 \pm 2,3$	$21,8 \pm 20,9$
3,3/50	$13,9 \pm 2,1$	$14,7 \pm 3,5$	$22,1 \pm 4,5$	$20,6 \pm 5,3$	$20,1 \pm 5,9$	$17,1 \pm 15,9$
Контроль	$13,7 \pm 2,6$	$17,1 \pm 3,1$	$23,4 \pm 4,4$	$20,5 \pm 5,1$	$22,7 \pm 12,4$	$36,3 \pm 12,3$
Число эритроцитов, $10^{12}/\text{л}$						
13,3/200	$5,4 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,4$
6,7/100	$5,8 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,3$
3,3/50	$5,9 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,5$
Контроль	$5,7 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,2$
Количество гемоглобина, г/л						
13,3/200	117 ± 8	123 ± 7	134 ± 7	134 ± 7	145 ± 11	92 ± 19
6,7/100	126 ± 5	130 ± 4	134 ± 14	133 ± 6	137 ± 10	132 ± 66
3,3/50	131 ± 10	124 ± 6	125 ± 11	134 ± 6	114 ± 19	111 ± 61
Контроль	124 ± 9	129 ± 5	133 ± 4	136 ± 4	89 ± 46	96 ± 58
Гематокрит, %						
13,3/200	$29,4 \pm 1,9$	$30,1 \pm 1,4$	$32,4 \pm 1,7$	$32,5 \pm 1,6$	$35,3 \pm 2,2$	$34,6 \pm 1,4$
6,7/100	$34,5 \pm 1,6$	$31,9 \pm 0,7$	$31,9 \pm 3,3$	$31,8 \pm 1,7$	$33,8 \pm 1,7$	$34,8 \pm 1,5$
3,3/50	$33,0 \pm 2,4$	$30,3 \pm 1,2$	$30,3 \pm 2,4$	$32,5 \pm 1,6$	$33,7 \pm 1,8$	$33,9 \pm 1,8$
Контроль	$30,8 \pm 1,7$	$31,5 \pm 1,5$	$31,8 \pm 1,6$	$32,9 \pm 1,0$	$33,3 \pm 1,3$	$32,9 \pm 2,0$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$						
13,3/200	499 ± 74	545 ± 85	659 ± 98	515 ± 45	540 ± 52	487 ± 62
6,7/100	545 ± 62	485 ± 83	601 ± 64	477 ± 43	538 ± 37	531 ± 36
3,3/50	644 ± 81	509 ± 63	451 ± 95	522 ± 75	555 ± 84	521 ± 104
Контроль	569 ± 60	546 ± 51	642 ± 73	500 ± 42	536 ± 57	649 ± 56

Таблица 3. Соотношение лимфоцитов и гранулоцитов в крови неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208 (на 100 клеток)

Доза препарата, разовая/суммарная, мг/кг	Лимфоциты, %	Гранулоциты, %
Фон (–18-е сутки)		
13,3/200	38 ± 7	62 ± 7
6,7/100	48 ± 10	52 ± 10
3,3/50	38 ± 7	62 ± 7
Контроль	41 ± 6	58 ± 6
3-и сутки		
13,3/200	52 ± 11	48 ± 11
6,7/100	61 ± 8	39 ± 8
3,3/50	49 ± 10	51 ± 10
Контроль	58 ± 5	42 ± 5
7-е сутки		
13,3/200	46 ± 17	54 ± 17
6,7/100	50 ± 11	50 ± 11
3,3/50	53 ± 13	47 ± 13
Контроль	47 ± 14	53 ± 14
14-е сутки		
13,3/200	56 ± 6	44 ± 6
6,7/100	52 ± 15	48 ± 15
3,3/50	54 ± 8	46 ± 8
Контроль	51 ± 8	49 ± 8
21-е сутки		
13,3/200	45 ± 7	55 ± 7
6,7/100	48 ± 8	52 ± 8
3,3/50	38 ± 13	62 ± 13
Контроль	66 ± 16	34 ± 16
30-е сутки		
13,3/200	44 ± 13	56 ± 13
6,7/100	57 ± 13	43 ± 13
3,3/50	58 ± 13	42 ± 10
Контроль	69 ± 2	31 ± 2

Влияние лекарственного препарата ЛХС-1208 на функции печени

Для определения повреждающего действия ЛХС-1208 на печень крыс после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения исследовали уровень альбумина, общего белка, активность аспартатами-

нотрансферазы и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, а также уровень билирубина в сыворотке крови животных. Установлено, что препарат во всех исследованных дозах во все сроки наблюдения не оказывал влияния на функции печени, уровень биомаркеров колебался на уровне показателей контрольных крыс и в пределах физиологической нормы для данного вида животных (табл. 4).

Таблица 4. Биохимические показатели крови неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208

Доза препарата, разовая/суммарная, мг/кг	Биохимический показатель	Результаты	
		3-и сутки	30-е сутки
13,3/200	Белок, г/л	51,5 ± 1,5	63,5 ± 1,3
6,7/100		52,4 ± 6,0	64,2 ± 2,7
3,3/50		53,3 ± 4,0	66,6 ± 3,5
Контроль		52,8 ± 2,9	66,7 ± 4,1
13,3/200	Альбумин, г/л	29,4 ± 0,5	35,8 ± 1,6
6,7/100		30,2 ± 3,1	35,6 ± 1,9
3,3/50		30,0 ± 2,2	37,4 ± 1,3
Контроль		29,8 ± 2,0	35,4 ± 3,3
13,3/200	Аланинаминотрансфераза, Ед/л	25,8 ± 1,3	26,2 ± 4,1
6,7/100		26,2 ± 5,4	25,4 ± 3,8
3,3/50		28,8 ± 1,5	28,2 ± 3,3
Контроль		29,0 ± 3,5	31,4 ± 4,0
13,3/200	Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	97 ± 18	117 ± 21
6,7/100		116 ± 34	95 ± 10
3,3/50		109 ± 7	110 ± 20
Контроль		116 ± 17	124 ± 24
13,3/200	Лактатдегидрогеназа, Ед/л	1499 ± 677	2062 ± 858
6,7/100		2146 ± 1014	1343 ± 375
3,3/50		1721 ± 329	1863 ± 1013
Контроль		1620 ± 515	1941 ± 735
13,3/200	Щелочная фосфатаза, Ед/л	360 ± 51	314 ± 109
6,7/100		417 ± 101	209 ± 27
3,3/50		371 ± 74	270 ± 53
Контроль		524 ± 128	273 ± 52
13,3/200	Билирубин, мкмоль/л	0,8 ± 0,3	1,1 ± 0,4
6,7/100		0,6 ± 0,3	1,2 ± 0,2
3,3/50		0,8 ± 0,2	1,2 ± 0,4
Контроль		0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,4

Влияние лекарственного препарата ЛХС-1208 на функции почек

В результате проведенных исследований влияния ЛХС-1208 на функции почек установлено, что при ежедневном внутривентральном применении препарата в течение 15 дней во всех исследованных дозах содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс не отличалось от соответствующих биохимических показателей контрольных животных (табл. 5).

При ежедневном внутривентральном введении ЛХС-1208 в течение 15 дней не было отмечено отклонений в клиническом анализе мочи и суточном диурезе крыс на 3, 15 и 30-е сутки наблюдения по сравнению с фоновыми значениями и данными контрольных животных (табл. 6).

Влияние лекарственного препарата ЛХС-1208 на углеводный обмен

Для оценки влияния ЛХС-1208 на углеводный обмен и функцию поджелудочной железы у крыс

Таблица 5. Биохимические показатели крови неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутривентрального введения ЛХС-1208

Доза препарата, разовая/суммарная, мг/кг	Показатель	Результаты	
		3	30
13,3/200,0	Мочевина, ммоль/л	7,7 ± 0,4	5,8 ± 0,5
6,7/100,0		6,8 ± 1,1	6,7 ± 0,7
3,3/50,0		5,3 ± 0,5	6,5 ± 0,5
Контроль		5,6 ± 0,6	6,1 ± 0,9
13,3/200,0	Креатинин, ммоль/л	39,4 ± 1,7	54,6 ± 3,8
6,7/100,0		40,4 ± 4,2	56,2 ± 3,6
3,3/50,0		36,0 ± 1,6	57,8 ± 5,8
Контроль		38,2 ± 1,9	55,8 ± 3,7

Таблица 6. Диурез и клинический анализ мочи неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутривентрального введения ЛХС-1208

Доза препарата, разовая /суммарная, мг/кг	Диурез			рН	Удельный вес	Качественное изменение
	Выпито, мл	Выделено, мл	%			
Фон (–18-е сутки)						
13,3/200	19,0	17,3	91,1	6,0	1020	Солей много, преимущественно ураты, слизи умеренно
6,7/100	10,0	11,0	110,0	6,0	1025	
3,3/50	6,0	6,6	110,0	6,5	1025	
Контроль	20,0	22,0	110,0	6,0	1030	
3-и сутки						
13,3/200	15,7	13,7	87,3	7,0	1020	Солей много, преимущественно ураты, слизи умеренно
6,7/100	16,3	18,7	114,7	7,0	1020	
3,3/50	13,0	11,1	84,6	6,0	1030	
Контроль	18,0	16,7	92,7	7,0	1020	
15-е сутки						
13,3/200	17,7	13,7	77,4	6,5	1030	Солей много, преимущественно ураты, слизи умеренно
6,7/100	19,5	15,0	76,9	6,5	1030	
3,3/50	16,7	14,0	89,2	7,0	1025	
Контроль	19,0	17,7	93,0	7,0	1025	
30-е сутки						
13,3/200	20,0	16,8	84,0	6,0	1025	Солей много, преимущественно ураты, слизи умеренно
6,7/100	20,0	16,7	83,5	7,0	1030	
3,3/50	19,3	19,0	98,4	7,0	1025	
Контроль	17,7	15,7	88,7	7,0	1030	

определяли содержание глюкозы в сыворотке крови. Проведенные исследования субхронической токсичности показали, что препарат после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения во всех исследованных дозах не влиял на уровень глюкозы в сыворотке крови животных по сравнению с данными контрольных животных (табл. 7).

Таблица 7. Биохимические показатели крови неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208

Доза препарата, разовая/суммарная, мг/кг	Глюкоза, ммоль/л	
	3-и сутки	30-е сутки
13,3/200	2,8 ± 0,2	6,9 ± 0,7
6,7/100	3,5 ± 0,4	6,9 ± 0,5
3,3/50	3,3 ± 0,3	7,0 ± 1,0
Контроль	4,7 ± 0,5	5,8 ± 1,0

Данные морфометрического анализа внутренних органов

При морфометрическом анализе массы внутренних органов крыс было установлено, что 15-кратное внутрибрюшинное ежедневное применение лекарственного препарата ЛХС-1208 во всех исследованных дозах не оказывало влияния на массу внутренних органов крыс по сравнению с данными контрольных животных (табл. 8).

Заключение

Изучена субхроническая токсичность лекарственного препарата ЛХС-1208 при 15-кратном ежедневном внутрибрюшинном введении крысам в суммарных дозах 50, 100 и 200 мг/кг. Препарат ЛХС-1208 при ежедневном внутрибрюшинном применении в течение 15 дней в 3 исследованных дозах не вызывал гибели животных, не оказывал влияния на их общее состояние, не вызывал внешних проявлений токсичности, не изменял поведенческие реакции животных, не вызывал изменений показателей пери-

Таблица 8. Относительная масса внутренних органов (на 100 г массы тела) неинбредных крыс-самцов после 15-кратного ежедневного внутрибрюшинного введения ЛХС-1208

Доза препарата, разовая/суммарная, мг/кг	Орган	Относительная масса органов, г	
		3-и сутки	30-е сутки
13,3/200	Тимус	0,28 ± 0,08	0,17 ± 0,03
6,7/100		0,26 ± 0,07	0,17 ± 0,02
3,3/50		0,27 ± 0,08	0,18 ± 0,03
Контроль		0,26 ± 0,05	0,16 ± 0,03
13,3/200	Сердце	0,41 ± 0,06	0,33 ± 0,02
6,7/100		0,38 ± 0,04	0,32 ± 0,03
3,3/50		0,38 ± 0,03	0,31 ± 0,02
Контроль		0,47 ± 0,12	0,35 ± 0,05
13,3/200	Печень	3,36 ± 0,10	2,96 ± 0,22
6,7/100		3,42 ± 0,21	2,91 ± 0,14
3,3/50		3,51 ± 0,19	2,92 ± 0,24
Контроль		4,00 ± 0,70	2,90 ± 0,27
13,3/200	Почки	0,40 ± 0,03	0,32 ± 0,01
6,7/100		0,39 ± 0,02	0,31 ± 0,03
3,3/50		0,39 ± 0,02	0,31 ± 0,02
Контроль		0,46 ± 0,09	0,32 ± 0,01
13,3/200	Селезенка	0,35 ± 0,06	0,25 ± 0,04
6,7/100		0,31 ± 0,03	0,27 ± 0,03
3,3/50		0,32 ± 0,05	0,27 ± 0,08
Контроль		0,34 ± 0,10	0,25 ± 0,02

ферической крови животных и не оказывал влияния на функциональное состояние печени, почек и поджелудочной железы.

Полученные результаты изучения субхронической токсичности на крысах явились основанием для дальнейшего доклинического токсикологического изучения лекарственного препарата ЛХС-1208.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meng L.-H., Liao Z.-Y., Pommier Y. Non-camptothecin DNK topoisomerase I inhibitors in cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2003;3(3):305–20. PMID:12570765.
2. Sordet O., Khan Q.A., Kohn K.W., Pommier Y. Apoptosis induced by topoisomerase

inhibitors. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003;3(4):271–90. PMID:12769773.
3. Civenni G., Longoni N., Costales P. et al. EC-70124, a novel glycosylated indolocarbazole multikinase inhibitor, reverts tumorigenic and stem cell properties in prostate

cancer by inhibiting STAT3 and NF-κB. *Mol Cancer Ther* 2016;15(5):806–18. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-15-079. PMID:26826115.
4. El Sayed M.T., Ahmed K.M., Mahmoud K., Hilgeroth A. Synthesis, cytostatic evaluation

and structure activity relationships of novel bis-indolylmethanes and their corresponding tetrahydroindolocarbazoles. *Eur J Med Chem* 2015;90:845–59. DOI: 10.1016/j.ejmech. 2014.12.008. PMID: 25528338.

5. Sherer C., Snape T.J. Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: exploring the scope of indole and carbazole derivatives. *Eur J Med Chem* 2015;97:552–60. DOI: 10.1016/j.ejmech. 2014.11.007. PMID: 25466446.

6. Singh S., Kim Y., Wang F. et al. Structural characterization of AtmS13, a putative sugar aminotransferase involved in indolocarbazole AT2433 aminopentose biosynthesis. *Proteins* 2015;83(8): 1547–54. DOI:10.1002/prot.24844. PMID:26061967.

7. Yoshida A., Ookura M., Zokumasu K., Ueda T. G66976, a FLT3 kinase inhibitor, exerts potent cytotoxic activity against acute leukemia via inhibition of survivin and MCL-1. *Biochem Pharmacol* 2014;90(1):16–24. DOI:10.1016/j.bcp. 2014.04.002. PMID: 24735609.

8. Ланцова А.В., Санарова Е.В., Оборотова Н.А. и др. Разработка технологии получения инъекционной лекарственной формы на основе отечественной субстанции производной индолокарбазола — ЛХС-1208. *Российский биотерапевтический журнал* 2014;12(3):25–32.

9. Киселева М.П., Шпрах З.С., Борисова Л.М. и др. Доклиническое изучение противоопухолевой активности производного N-гликозида индолокарбазола ЛХС-1208. Сообщение I. Рос-

сийский биотерапевтический журнал 2015;14(2):71–7.

10. Киселева М.П., Шпрах З.С., Борисова Л.М. и др. Доклиническое изучение противоопухолевой активности производного N-гликозида индолокарбазола ЛХС-1208. Сообщение II. *Российский биотерапевтический журнал* 2015;14(3):41–7.

11. Николина А.А., Кульбачевская Н.Ю., Коняева О.И. и др. Изучение острой токсичности нового противоопухолевого лекарственного средства на основе производного индолокарбазола — ЛХС-1208. *Российский биотерапевтический журнал* 2015;14(4):59–64.

12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М., 2005. С. 170–203.