

УДК 615.277.3; 615.076.9

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАБАЗИТАКСЕЛ

О.И. Авдеева^{1*}, Е.В. Шекунова¹, А.А. Мужикян¹, М.Н. Макарова¹,
В.Г. Макаров¹, А.Я. Хайменов²

Резюме. Исследование токсических свойств лекарственного препарата кабазитаксел проводили на аутбредных крысах при внутривенном введении. Оценивали токсичность при однократном и многократном еженедельном введении препарата. Отмечено, что токсические и летальные эффекты носили отсроченный характер. В остром эксперименте была рассчитана среднелетальная доза, которая для животных обоего пола составила 4,2 мг/кг. При многократном введении максимально переносимая доза составила 1,5 мг/кг, летальная – 2,5 мг/кг. Клиническая картина интоксикации характеризовалась угнетенным поведением, снижением реакции на внешние раздражители и тонуса скелетной мускулатуры, тахипноэ и диареей. Выявлено снижение потребления корма и массы тела животных. Органы-мишени токсического действия кабазитаксела: желудочно-кишечный тракт, печень, костный мозг, половая система крыс-самцов.

Ключевые слова: кабазитаксел, токсичность, доклинические исследования, крысы.

ESTIMATION OF TOXIC EFFECTS OF MEDICINAL PREPARATION OF CABAZITAXEL

O.I. Avdeeva^{1*}, E.V. Shekunova¹, A.A. Muzhikyan¹, M.N. Makarova¹, V.G. Makarov¹, A.Ya. Hymenov²

Abstract. A study of the toxic properties of the drug cabazitaxel was carried out on outbred rats with intravenous administration. The toxicity was assessed with a single and repeated weekly administration of the drug. It was noted that the toxic and lethal effects were delayed. In an acute experiment, the mean lethal dose was calculated, which for animals of both sexes was 4.2 mg/kg. With repeated administration, the maximum tolerated dose was 1.5 mg/kg, lethal – 2.5 mg/kg. The clinical picture of intoxication was characterized by depressed behavior, decreased response to external stimuli and tonus of skeletal muscles, tachypnea and diarrhea. A decrease in feed intake and body weight of animals was detected. Target organs of toxic effect of cabazitaxel: gastrointestinal tract, liver, bone marrow, reproductive system of male rats.

Keywords: cabazitaxel, toxicity, preclinical studies, rats.

1 – АО «НПО «Дом Фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г. п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245, комната 4.34

2 – «Д-р Редди'с Лаботорис Лтд.» (Индия), 115035, Россия, г. Москва, Овчинниковская наб, д. 20, стр. 1

1 – АО «NPO «HOUSE OF PHARMACY», 3/245, Zavodskaya str., Kuzmolovsky settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region, 188663, Russia

2 - «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.» (India), 20/1, Ovchinnikovskaya nab, Moscow, 115035, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: avdeeva.oj@doclinika.ru

Тел.: 8 (812) 603 24 32

ВВЕДЕНИЕ

Кабазитаксел является противоопухолевым препаратом алкалоидной природы, разрушающим клеточную сеть микротрубочек. Связываясь с тубулином, кабазитаксел способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки. Наиболее значимой патологией, при которой целесообразно применение лекарственного препарата кабазитаксел, являются злокачественные новообразования предстательной железы, в том числе кастрационно-резистентная форма рака предстательной железы [1–3]. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди мужского населения России в 2012 году рак предстательной железы занимает второе место (12,1%)

после рака легкого (18,7%). В 2012 году было зарегистрировано 29082 новых случая рака предстательной железы, причем их число увеличивается с каждым годом. За 6 лет прирост абсолютного числа заболевших раком предстательной железы составил 43,8%. Средний возраст больных составил 70,8 лет [4]. По статистике у 10–20% больных раком предстательной железы в течение 5 лет развивается кастрационно-резистентная форма заболевания [2]. В связи с широким распространением и постоянным ростом среди мужского населения заболеваний предстательной железы неопластической природы актуальной проблемой для медицины является подбор наиболее эффективных противоопухолевых препаратов, обладающих минимальным токсическим эффектом для организма больного при длительном применении.

В 2010 году возможности лекарственного лечения метастатической кастрационно-резистентной формы рака предстательной железы значительно расширились с появлением новых препаратов как цитостатического, так и гормонального действия. В России зарегистрированы пока только два препарата, показавших увеличение общей выживаемости пациентов, – кабазитаксел и абиратерона ацетат [1]. Кабазитаксел был разработан в лаборатории компании «Санофи Авентис» и одобрен для использования в клинической практике FDA 17 июня 2010 и 21 января 2011 Европейским агентством по лекарственным средствам.

В связи с недавним появлением указанных препаратов имеется мало сведений об их эффективности и безопасности, в частности сведения о токсических дозах в доклинических исследованиях скудны и противоречивы. Согласно литературным данным MSDS, ЛД₅₀ кабазитаксела при внутрижелудочном введении крысам составляет 500 мг/кг [5]. По другим данным, однократное внутривенное введение препарата в дозах 2,5–10 мг/кг вызывало гибель крыс [6, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение общетоксических свойств кабазитаксела при однократном и многократном внутривенном введении аутбредным крысам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тестируемый объект кабазитаксел («Санофи Авентис Дойчланд ГмБХ», Германия) использовали в лекарственной форме концентрата для приготовления инфузий для внутривенного введения, который для получения экспериментальных доз разводили физиологическим раствором хлорида натрия. Эксперименты были проведены на самцах и самках аутбредных крыс (АО «НПО «Дом Фармации», ветеринарное удостоверение 247 № 0008260), получавших кабазитаксел внутривенно однократно и многократно еженедельно в соответствии с рекомендациями по проведению доклинических исследований [8]. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Масса животных к моменту начала каждого эксперимента составляла 200–250 г. Количество животных в каждом эксперименте было достаточным для статистической обработки полученных данных и минимальным с точки зрения биоэтических принципов. Исследование выполнено в соответствии с принципами GLP и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (одобрено на заседании биоэтической комиссии – заключение № 2.39/15).

С целью оценки токсичности при однократном введении (острая токсичность) препарат животным вводили однократно, при выборе доз руководствовались данными литературы о летальных дозах для изучаемого объекта [5–7]. Дозы для введения составили: 2,3; 3,1; 4,1; 5,5; 7,3 мг/кг. В каждой группе было по

5 крыс каждого пола. Объем для введения составил 5 мл/кг.

В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении (хроническая токсичность) препарат вводили внутривенно многократно, еженедельно, курс введения составил 4 инъекции. Дозы для введения были определены результатами изучения острой токсичности, а также литературными данными о максимально переносимых дозах для крыс [6, 7] и составили 0,5; 1,5; 2,5 мг/кг, что соответствует 0,13 ВТД, 0,39 ВТД, 0,65 ВТД (ВТД – высшая терапевтическая доза). В каждой группе было по 10 крыс каждого пола. Объем для введения составил 5 мл/кг.

Путь введения объекта исследования был выбран в соответствии с клиническим применением кабазитаксела – внутривенным.

В ходе экспериментов массу тела животных регистрировали непосредственно перед началом исследования и далее еженедельно. Индивидуальное поведение каждой отдельной крысы изучали в тесте «Открытое поле» в конце периода наблюдений (14-й день) при оценке токсичности при однократном введении и по окончании курса введения препарата и отсроченного наблюдения (28-й и 57-й дни соответственно) при оценке токсичности в условиях многократного введения. В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении на 28-й и 57-й дни был произведен забор крови из хвостовой вены для анализа гематологических показателей.

Плановую эвтаназию проводили на 15-й день после однократного введения, при исследовании токсичности при многократном введении – на 29-й и 58-й дни. Эвтаназию осуществляли помещением животного в CO₂-камеру, далее проводили некропсию с последующим макроскопическим анализом внутренних органов, проводили их взвешивание с целью установления процентного соотношения массы каждого органа к массе тела данного животного. В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении на 29-й и 58-й дни проводили забор крови из полостей сердца для оценки биохимических показателей, забор костного мозга для оценки миелограмм, а также забор органов для гистологического исследования. Материал, полученный от животных, был зафиксирован в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч и подвергнут стандартной гистологической обработке с этапами вырезки органов, промывки в проточной воде, дегидратации в изопропанолу возрастающей концентрации и заливки в парафин [9]. Из парафиновых блоков были изготовлены срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином (ГЭ) для обзорной микроскопии, а также иммуногистохимически (ИГХ) с выявлением экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) иммунопероксидазным методом. В исследовании использовали мышинные моноклональные антитела к PCNA (производитель – ООО «ПраймБиоМед», Рос-

сия), клон PC10, в разведении 1:100, в качестве системы визуализации для первичных антител была использована универсальная поливалентная система № 1 с HRP/DAB (производитель – ООО «ПраймБиоМед», Россия). Окрашивание проводили согласно предоставленному производителем протоколу.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, Россия). Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимые от доз летальные эффекты тестируемого препарата кабазитаксел после однократного внутривенного введения представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Летальные эффекты (пало/всего) кабазитаксела после однократного внутривенного введения крысам

Доза препарата, мг/кг	0	2,3	3,1	4,1	5,5	7,3
Кабазитаксел, самцы	0/5	0/5	1/5	3/5	3/5	5/5
Кабазитаксел, самки	0/5	0/5	1/5	2/5	4/5	5/5

Полученные данные согласуются с литературными [6], где указано, что летальные дозы для мышей, крыс и собак составили 40, 5 и 1 мг/кг соответственно, а высшие нелетальные дозы для крыс – 2,5 мг/кг, собак – 0,5 мг/кг, для мышей была определена ЛД₁₀, которая составила 40 мг/кг.

Полученные межвидовые различия обусловлены, на наш взгляд, разностью площади поверхности тела животных, величина которой учитывается при дозировании противоопухолевых средств в клинической практике.

Летальные дозы, полученные экспериментально, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Летальные дозы после внутривенного введения кабазитаксела (доверительный интервал 95%)

Летальные дозы	Самцы	Самки
ЛД ₁₀	2,7 (1,01÷3,50)	2,9 (1,29÷3,64)
ЛД ₁₆	3,0 (1,29÷3,73)	3,1 (1,58÷3,84)
ЛД ₅₀	4,2 (3,14÷5,58)	4,2 (3,25÷5,41)
ЛД ₈₄	6,0 (4,80÷13,32)	5,6 (4,62÷11,01)

Клиническая картина интоксикации в ближайшие часы после внутривенного введения препарата не регистрировалась, все животные были в удовлетворительном состоянии. Отсроченность токсических эффектов, по-видимому, связана с высоким процентом связывания кабазитаксела с белками плазмы, который для крыс составляет 95,5% [6]. Первые признаки токсического влияния препарата на крыс были зафиксированы на 5-е сутки эксперимента. Летальность животных также была отсроченной – летальные эффекты

наблюдали с 7-го по 14-й дни исследования. Динамика токсических и летальных эффектов препарата представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Динамика токсических и летальных эффектов после однократного внутривенного введения кабазитаксела, % от общего количества живых животных

Доза, мг/кг	День эксперимента	Признак интоксикации							
		Угнетение поведения и реакции на раздражители	Снижение тонуса мускулатуры	Тахипноэ	Вынужденное лежание	Выделения из глаз	Профузная диарея	Истощение	Гибель
2,3	5-й	0	0	0	0	0	0	0	0
	10-й	40	20	20	0	0	0	20	0
	14-й	0	0	0	0	0	0	0	0
3,1	5-й	0	0	0	0	0	0	0	0
	10-й	60	40	40	60	0	0	30	0
	14-й	38	38	0	0	0	0	100	20
4,1	5-й	50	0	50	50	0	0	0	0
	10-й	88	88	100	100	63	0	63	20
	14-й	40	40	40	40	40	0	100	50
5,5	5-й	100	0	100	100	0	0	0	0
	10-й	100	100	100	100	75	75	100	60
	14-й	67	67	67	67	67	0	100	70
7,3	5-й	100	0	100	100	0	0	0	0
	10-й	100	100	100	100	100	67	100	70
	14-й	–	–	–	–	–	–	–	100

У всех животных, получивших препарат в дозах 5,5 мг/кг и 7,3 мг/кг, на 5-й день эксперимента регистрировали угнетение поведения, выраженное снижением реакции на внешние раздражители, в том числе при взятии на руки, учащенное дыхание, крысы находились в позе вынужденного лежания. Аналогичные симптомы были зарегистрированы у 50% животных, получивших препарат в дозе 4,1 мг/кг. При введении более низких доз препарата проявлений интоксикации на 5-й день не отмечено.

С 7-го дня исследования вместе с описанными симптомами у 50% животных наблюдали снижение тонуса скелетной мускулатуры, отмечали обильные кровянистые выделения из глаз крыс, получивших препарат в дозе 7,3 мг/кг, спорадически наблюдалась профузная диарея. У животных, получивших средние дозы препарата, выделения из глаз были менее интенсивными, а в группах, получивших минимальную дозу препарата, – отсутствовали. Начиная с 8-го дня эксперимента отмечали нарастающую дозозависимую клиническую картину интоксикации, наиболее выраженную среди животных, получивших препарат в средних дозах и выше. Пик выраженности токсических эффектов пришелся на 9-й и 10-й дни исследования, после 10-го дня отмечали снижение проявлений интоксикации, однако полное купирование интоксикации бы-

ло зафиксировано только у животных, получивших препарат в минимальной дозе. Следует отметить, что сразу после дебюта первых симптомов интоксикации животные практически не употребляли корм и у всех выживших особей, кроме группы с минимальной дозой, к концу исследования наблюдали истощение.

Гибель животных при многократном введении кабазитаксела была зафиксирована в группе, получавшей препарат в дозе 2,5 мг/кг, и составила 40% самцов и 40% самок, при введении меньших доз летальность отсутствовала. Первые случаи гибели были зарегистрированы на 8-й день, то есть после 2-й инъекции препарата.

Картина интоксикации при многократном введении препарата была аналогичной зарегистрированной при изучении токсичности при однократном введении. Носила дозозависимый «волнообразный» характер. Проявлялась угнетением поведения, снижением реакции на раздражители и снижением тонуса скелетных мышц при введении препарата в дозах 0,5 и 1,5 мг/кг и выраженным угнетением поведения, учащенным дыханием, позой вынужденного лежания и серозными выделениями из глаз вместе с уже описанной симптоматикой при введении максимальной дозы препарата. Пик интоксикации приходился на третьи сутки после каждого введения препарата, начиная со второй инъекции, то есть, так же как и после однократного введения, картина интоксикации была отсрочена. К следующему введению препарата (через неделю) проявления интоксикации полностью исчезали. По результатам наблюдения за животными в течение 4 недель после отмены введения препарата был сделан вывод об обратимости выявленных токсических эффектов.

На фоне многократного введения препарата отмечали снижение массы тела по сравнению с группой контроля. Начиная с 7-го дня исследования крысы практически не набирали массу. В период отсроченного наблюдения у крыс экспериментальных групп наблюдали незначительный прирост массы тела, тем не менее масса тела крыс, получавших препарат, была достоверно ниже показателя контрольных групп.

Результаты тестирования в установке «Открытое поле» показали снижение локомоторной и исследовательской активности у животных, получивших препарат однократно внутривенно в дозах 3,1–5,5 мг/кг. Влияния на индивидуальное поведение экспериментальных животных препарата в дозах 0,5–2,5 мг/кг при 4-кратном еженедельном введении не зарегистрировано.

Анализ данных гематологических показателей периферической крови экспериментальных животных выявил статистически значимое снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита в сравнении с контрольной группой у животных, по-

лучавших препарат в дозе 2,5 мг/кг, на 28-й день эксперимента (таблица 4). По количеству лейкоцитов, их процентному соотношению и уровню тромбоцитов отличий от контрольной группы не обнаружено. При исследовании периферической крови на 57-й день отличий от контрольных групп не выявлено.

Таблица 4.

Влияние многократного внутривенного введения кабазитаксела на гематологические показатели крови крыс на 28-й день исследования

Исследуемые показатели		Контрольная группа	Доза кабазитаксела		
			0,5 мг/кг	1,5 мг/кг	2,5 мг/кг
Самцы					
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	M \pm SEM	7,3 \pm 0,3	7,2 \pm 0,4	6,9 \pm 0,4	5,4 \pm 0,4*
	SD	1,0	1,2	1,2	0,9
	n	10	10	10	6
Гемоглобин, г/л	M \pm SEM	140 \pm 3,5	140 \pm 3,9	136 \pm 4,1	121 \pm 3,9*
	SD	10,9	12,4	12,9	9,5
	n	10	10	10	6
Гематокрит, %	M \pm SEM	38 \pm 0,9	38 \pm 1,1	37 \pm 1,0	33 \pm 1,0*
	SD	2,9	3,3	3,3	2,4
	n	10	10	10	6
Самки					
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	M \pm SEM	7,2 \pm 0,3	6,8 \pm 0,3	6,7 \pm 0,2	5,4 \pm 0,3*
	SD	0,8	1,0	0,8	0,7
	n	10	10	10	6
Гемоглобин, г/л	M \pm SEM	141 \pm 3,0	139 \pm 3,1	137 \pm 2,9	124 \pm 3,6*
	SD	9,5	9,6	9,0	8,7
	n	10	10	10	6
Гематокрит, %	M \pm SEM	38 \pm 0,9	37 \pm 0,8	37 \pm 0,8	33 \pm 0,9*
	SD	2,8	2,4	2,5	2,1
	n	10	10	10	6

Примечание: *статистически значимые отличия от контрольной группы (критерий Тьюки).

Проведенные ранее исследования также обнаружили гематологические изменения при 5-дневном ежедневном введении крысам в дозах больше 0,25 мг/кг и при курсовом введении крысам 1 раз в 3 недели в дозах больше 1 мг/кг [6]. Также была отмечена обратимость выявленных изменений.

Анализ клеточного состава костного мозга, проведенный на 29-й день исследования, показал наличие признаков угнетения эритропоэза и, как следствие, сдвиг лейко-эритробластического отношения в группах, получавших препараты в дозе 2,5 мг/кг. При исследовании структуры костного мозга на 58-й день выявлено наличие сдвига лейко-эритробластического отношения в группах, получавших препараты в дозе 2,5 мг/кг, что свидетельствовало о неполном восстановлении эритропоэза за 4 недели отсроченного наблюдения (таблица 5).

Таблица 5.

Влияние многократного внутривенного введения кабазитаксела на клеточный состав костного мозга крыс

Исследуемые показатели		Контрольная группа	Доза кабазитаксела		
			0,5 мг/кг	1,5 мг/кг	2,5 мг/кг
29-й день					
Самцы					
Все эритрокариоциты, %	M±SEM	23±0,9	22±1,5	19±0,6	15±0,6*
	SD	2,1	3,3	1,3	1,0
	n	5	5	5	3
Лейко-эритро-бластическое отношение	M±SEM	2,1±0,1	2,3±0,2	2,6±0,1	3,3±0,1*
	SD	0,2	0,5	0,3	0,2
	n	5	5	5	3
Самки					
Все эритрокариоциты, %	M±SEM	22±1,2	21±0,9	22±1,0	16±1,2*
	SD	2,7	1,9	2,2	2,1
	n	5	5	5	3
Лейко-эритро-бластическое отношение	M±SEM	2,0±0,1	2,4±0,1	2,3±0,1	3,3±0,2*
	SD	0,2	0,2	0,3	0,4
	n	5	5	5	3
58-й день					
Самцы					
Все эритрокариоциты, %	M±SEM	22±1,0	21±0,5	20±0,5	19±0,3
	SD	2,2	1,2	1,1	0,5
	n	5	5	5	3
Лейко-эритро-бластическое отношение	M±SEM	2,1±0,1	2,3±0,1	2,5±0,1	2,7±0,1*
	SD	0,2	0,1	0,3	0,1
	n	5	5	5	3
Самки					
Все эритрокариоциты, %	M±SEM	21±0,3	23±1,4	23±1,3	18±0,3
	SD	0,7	3,2	2,9	0,6
	n	5	5	5	3
Лейко-эритро-бластическое отношение	M±SEM	2,4±0,1	2,1±0,1	2,1±0,1	2,8±0,03*
	SD	0,1	0,2	0,3	0,05
	n	5	5	5	3

Примечание: *статистически значимые отличия от контрольной группы (критерий Тьюки).

Полученные данные в плане влияния на костный мозг согласуются с литературными [6]. Микроскопические изменения в костном мозге были определены после 5-дневного ежедневного введения крысам в дозах больше 0,25 мг/кг и после курсового введения крысам 1 раз в 3 недели в дозах больше 1 мг/кг. Однако изменения были характерны для миелоидного роста.

Анализ данных биохимических показателей периферической крови экспериментальных животных выявил увеличение в 1,5 раза активности аспаратамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы в сравнении с контрольной группой у животных, получавших кабазитаксел в дозах 1,5 и 2,5 мг/кг, на 29-й день эксперимента. При анализе биохимических показателей крови на 58-й день отличий от контрольной группы не выявлено, что свидетельствует об обратимости изменений.

Проведенные ранее доклинические исследования показали аналогичные изменения [6].

При макроскопическом исследовании внутренних органов животных при плановой и внеплановой некропсии после однократного внутривенного введения препарата выявлены дефекты слизистой оболочки желудка в 10% случаев: гиперемия, геморрагический гастрит, эрозивно-язвенные поражения. У 25% крыс было отмечено развитие катарального и катарально-геморрагического энтерита. У 5% крыс обнаружена дистрофия печени.

При вскрытии и патоморфологическом исследовании крыс, подвергшихся плановой эвтаназии на 29-й и 58-й дни исследования токсичности при многократном введении, макроскопических изменений в структуре внутренних органов не выявлено.

При анализе гистологических срезов, полученных от животных на 29-й и 58-й дни, было выявлено развитие подострого колита и гиперплазия лимфоидной ткани толстой кишки (рисунок 1). У всех самцов в группах, получавших кабазитаксел в дозах 1,5 мг/кг и 2,5 мг/кг, отмечались умеренные дегенеративные изменения в семенниках, сопровождающиеся гипоплазией и аплазией эпителия извитых канальцев (рисунок

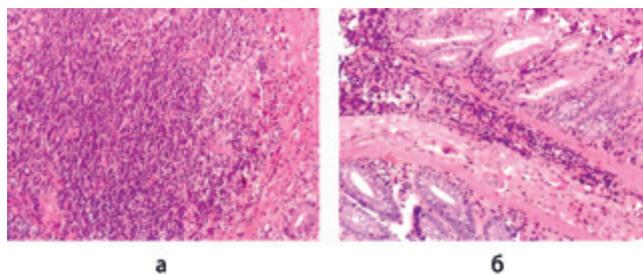


Рисунок 1. А – Срез толстой кишки крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 1,5 мг/кг. Гиперплазия лимфоидной ткани толстой кишки. Ув.100. Окраска ГЭ. 29-й день.
Б – Срез толстой кишки крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 2,5 мг/кг. Диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой с развитием микроскопической картины колита. Ув.100. Окраска ГЭ. 29-й день

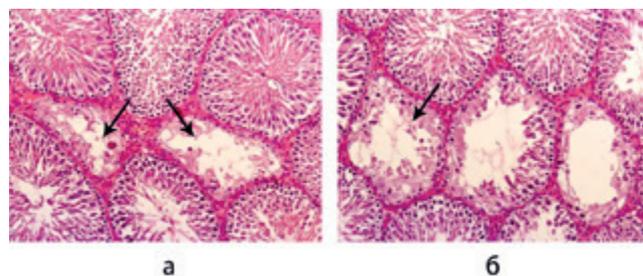


Рисунок 2. А – Срез семенника крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 1,5 мг/кг. Аплазия эпителия извитых канальцев (указано стрелками). Ув.100. Окраска ГЭ. 29-й день.
Б – Срез семенника крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 2,5 мг/кг. Гипоплазия эпителия извитых канальцев (указано стрелками). Ув.100 Окраска ГЭ. 29-й день

2). Последующее иммуногистохимическое исследование с выявлением экспрессии ядерного антигена PCNA также показало снижение пролиферативной активности клеток сперматогенного эпителия в некоторых канальцах (рисунок 3). В остальных органах и тканях морфологических изменений не обнаружено.

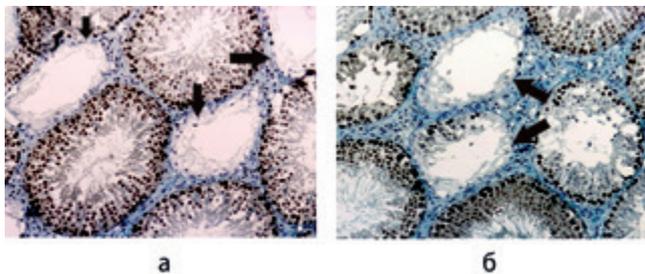


Рисунок 3. А – Срез семенника крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 1,5 мг/кг. Снижение экспрессии маркера пролиферации PCNA в некоторых извитых канальцах (указано стрелками). Продукты ИГХ-реакции окрашены в коричневый цвет. Докраска толлуидиновым синим. Ув.100. 29-й день. Б – Срез семенника крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 2,5 мг/кг. Снижение экспрессии маркера пролиферации PCNA в некоторых извитых канальцах (указано стрелками). Продукты ИГХ-реакции окрашены в коричневый цвет. Докраска толлуидиновым синим. Ув.100. 29-й день

В рамках проведенного эксперимента по изучению токсичности при многократном введении у препарата в дозе 2,5 мг/кг было выявлено умеренное местнораздражающее действие на хвостовую вену и прилегающую клетчатку в месте инъекций, однако наблюдаемые изменения были обратимы и фиксировались в минимальной степени выраженности по истечении периода отсроченного наблюдения за животными (рисунок 4).

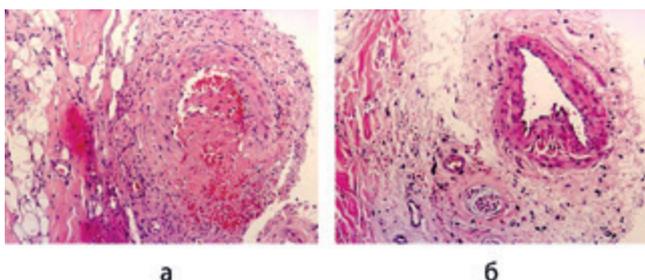


Рисунок 4. А – Срез хвостовой вены крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 2,5 мг/кг. Формирование крупного пристеночного тромба. Периваскулярная лимфоплазмацитарная инфильтрация. Ув.100. Окраска ГЭ. 29-й день. Б – Срез хвостовой вены крысы, получавшей кабазитаксел в дозе 2,5 мг/кг. Слабо выраженная периваскулярная лимфоплазмацитарная инфильтрация. Ув.100. Окраска ГЭ. 58-й день.

Выявленные патоморфологические изменения сопоставимы с литературными данными, согласно которым патологические изменения обнаруживались в печени, ЖКТ, лимфоидной системе, мужской репродуктивной системе [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам изучения общетоксических свойств кабазитаксела на аутбредных крысах при внутривенном введении были сделаны следующие выводы.

1. Кабазитаксел по показателям острой токсичности отнесен ко 2 классу умеренно токсичных веществ по ГОСТ 12.1.007-76 (2 мг/кг < ЛД₅₀ в/в < 20 мг/кг) или ко 2 классу опасности по OECD (0,7 мг/кг < ЛД₅₀ в/в < 7 мг/кг) [10].
2. Максимально переносимая доза при многократном еженедельном введении – 1,5 мг/кг, летальная – 2,5 мг/кг.
3. Органы-мишени токсического действия препарата: желудочно-кишечный тракт, эритроцитарный росток костного мозга, лимфоидная ткань, печень, семенники.
4. Оптимальный подбор режима введения препарата (в случае крыс 1 раз в неделю) позволяет достичь значительного восстановления организма к следующему введению, что повысит безопасность химиотерапии для пациентов.
5. Для подтверждения профиля безопасности кабазитаксела целесообразно проведение исследования токсичности на альтернативном виде животных – кроликах.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.С. Маркова. Современные возможности лекарственного лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы: дисс. ... к.м.н. – М. 2015. 119 с.
2. А.К. Носов, Н.А. Воробьев. Гормонорезистентный рак предстательной железы // Практическая онкология. 2008. Т. 9. № 2. С. 104–116.
3. Э.К. Возный, А.Ю. Попов, М.М. Галкин. Таксаны в терапии рака предстательной железы // Онкология, гематология и радиология. 2011. № 2. С. 12–17.
4. И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич. Современные представления о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы // Практическая онкология. 2012. Т. 13. № 3. С. 156–165.
5. FDA одобрило кабазитаксел в дозе 20 мг/м² в лечении больных раком предстательной железы. URL: <http://www.drugbank.ca/system/msds/DB06772.pdf?1367016313> (дата обращения 15.06.2017).
6. P. Vignaud et al. Preclinical profile of cabazitaxel // Drug Design, Development and Therapy. 2014. № 8. P.1851–1867.
7. Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel). Procedure No.: EMEA/H/C/002018 / European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. 66633/2011. 20 January 2011.
8. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. Т. 1. / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: ФГБУ «НЦЭМСП», 2012. 942 с.
9. А.А. Мужикян, М.Н. Макарова, Я.А. Гушин. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных // Международный вестник ветеринарии. 2014. № 2. С. 103–109.
10. И.В. Березовская. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. № 3. С. 32–34.