Исследования и практика в медицине 2019, т.6, №2, с. 58-68

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-6

ИССЛЕДОВАНИЕ КАНЦЕРОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА НОВОГО ОПИОИДНОГО АНТАГОНИСТА ОНДЕЛОПРАНА ПРИ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ ЛЕТ

К.Л.Крышень[1], А.А.Мужикян[1], Д.С.Гайдай[1], К.О.Заикин[1], А.Е.Кательникова[1], М.Ю.Самсонов[2], Э.И.Мухаметшина[2], Г.Е.Коноплева[2], Е.В.Шипаева[2], А.А.Дмитриева[2], Ф.Ш.Шагиахметов[2], А.О.Попова[2], М.Н.Макарова[1], В.Г.Макаров[1]

1. АО «НПО «Дом фармации», 188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, корп. 245
2. АО «Р-Фарм», 119421, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, д. 111Б

Резюме

Для лечения алкогольной зависимости широко применяются препараты антагонистов опиоидных рецепторов. В настоящее время компанией АО «Р-Фарм» разрабатывается оригинальный опиоидный антагонист «Оделепран» (МНН: онделопран) с уникальным фармакодинамическим профилем — высоким сродством ко всем трем классическим типам опиоидных рецепторов человека (μ, κ, δ).

Цель исследования. Оценка канцерогенного потенциала нового опиоидного антагониста онделопрана при введении крысам в течение двух лет.

Материалы и методы. Исследование канцерогенного потенциала проводили на половозрелых самцах и самках крыс породы Wistar, в возрасте 8–10 нед к началу эксперимента. Было сформировано 8 групп, в каждой группе по 50 животных каждого пола. Исследуемый препарат (онделопрана таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг) вводили животным внутрижелудочно в виде суспензии таблеточной массы в 1% растворе крахмала ежедневно, 5 дней в неделю на протяжении 24 мес в двух дозах — 10 мг/кг (эквивалентная терапевтическая доза для человека) и 100 мг/кг. Животным контрольных групп вводили плацебо (вспомогательные компоненты таблетки) и 1% раствор крахмала в качестве носителя. Еженедельно проводили клинический осмотр, регистрировали гибель животных, оценивали динамику массы тела, картину интоксикации. С целью регистрации частоты развития патологических изменений проводили макро- и микроскопическое исследование внутренних органов и новообразований.

Результаты. Частота летальных исходов на протяжении эксперимента не различалась между группами. Клинических признаков интоксикации на фоне введения препарата онделопрана и плацебо не отмечали. В органах всех исследуемых групп были обнаружены новообразования. При патоморфологическом исследовании было выявлено более 30 вариантов различных новообразований. Обнаруженные опухоли являются характерными для крыс и описаны исследователями как спонтанная возрастная патология. При сравнении частоты возникновения опухолей статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

Заключение. Таким образом, можно заключить, что исследуемые таблетки онделопрана, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг не обладают канцерогенными свойствами.

Ключевые слова:
алкогольная зависимость, антагонисты опиатных рецепторов, онделопран, канцерогенность, частота возникновения опухолей, крысы

Оформление ссылки для цитирования статьи
Крышень К.Л., Мужикян А.А., Гайдай Д.С., Заикин К.О., Кательникова А.Е., Самсонов М.Ю., Мухаметшина Э.И., Коноплева Г.Е., Шипаева Е.В., Дмитриева А.А., Шагиахметов Ф.Ш., Попова А.О., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Исследование канцерогенного потенциала нового опиоидного антагониста онделопрана при введении крысам в течение двух лет. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 58-68. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-6

Для корреспонденции
Крышень Кирилл Леонидович, к.б.н., руководитель отдела токсикологии и микробиологии АО «НПО «Дом фармации»
Адрес: 188663, Российская Федерация, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, корп. 245
E-mail: kryshen.kl@doclinika.ru
ORCID https://orcid.org/0000-0003-1451-7716

Информация о финансировании. Исследования были проведены при финансовой поддержке АО «Р-Фарм».
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 06.03.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

Research'n Practical Medicine Journal. 2019, v.6, №2, p. 58-68

EXPERIMENTAL RESEARCH. PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-6

A TWO-YEAR STUDY OF CANCEROGENIC POTENTIAL OF THE NEW OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST ONDELOPRAN IN RATS

K.L.Kryshen[1], A.A.Muzhikyan[1], D.S.Gaidai[1], K.O.Zaikin[1], A.E.Katelnikova[1], M.U.Samsonov[2], E.I.Mukhametshina[2], G.E.Konopleva[2], E.V.Shipaeva[2], A.A.Dmitrieva[2], F.S.Shagiakhmetov[2], A.O.Popova[2], M.N.Makarova[1], V.G.Makarov[1]

1. RMC «Home of pharmacy» JSC, 245 g.p. Kuzmolovskiy, Leningradskaya obl., Vsevologckiy region, 188663, Russian Federation
2. R-Pharm JSC, 111B Leninsky ave., Moscow 119421, Russian Federation

Abstract

Opioid receptor antagonists are widely used for the treatment of alcohol dependence. Currently, original drug Odelepran (INN: ondelopran) with a unique binding profile to all three types of human opioid receptors (μ, κ, δ) is being developed by R-Pharm.

Aim of the study. To investigate a cancerogenic potential of the new opioid receptor antagonist ondelopran in a two-year study in rats

Materials and methods. The study cancerogenic potencial was performed in male and female Wistar rats at the age of 8–10 weeks at the start of experiment. All animals were allocated to 8 groups. Each group consisted of 50 animals of each sex. Test item (ondelopran film-coated tablets, 125 mg), was administered to the animals intragastrically as a tablets suspension in 1% starch solution daily, 5 days a week for 24 months in two doses: 10 mg/kg (equivalent therapeutic dose for humans) and 100 mg/kg. Animals of control groups were administered with placebo and vehicle (1% starch solution). Clinical observation and examination of animals were conducted weekly to detect any signs of intoxication; dynamics of the body weight and registration of animal deaths were also assessed. To assess the rate of the pathological changes, the macro- and microscopic examination of inner organs and neoplasms was conducted.

Results. During the study the mortality rates did not differ between the groups. Clinical signs and symptoms of intoxication upon administration of the tested item and placebo were not observed. Neoplasms were found in the organs of all groups of animals. More than 30 variants of neoplasms were identified upon pathomorphological examination. The identified tumors are typical for rats and considered as spontaneous age-related pathology. There was no statistically significant differences between groups in the total incidence of tumors.

Conclusion. To conclude the above said, the test item of the ondelopran film-coated tablets, 125 mg have no carcinogenic properties.

Keywords:
alcohol dependence, opioid receptor antagonist, ondelopran, carcinogenicity, incidence of tumors, rats

For citation
Kryshen K.L., Muzhikyan A.A., Gaidai D.S., Zaikin K.O., Katelnikova A.E., Samsonov M.U., Mukhametshina E.I., Konopleva G.E., Shipaeva E.V., Dmitrieva A.A., Shagiakhmetov F.S., Popova A.O., Makarova M.N., Makarov V.G. A two-year study of cancerogenic potential of the new opioid receptor antagonist ondelopran in rats. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 58-68. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-6

For correspondence
Kirill L. Kryshen, PhD (Biology), head of toxicology and microbiology RMC «Home of pharmacy» JSC
Address: JSC, 245 g.p. Kuzmolovskiy, Leningradskaya obl., Vsevologckiy region, 188663, Russian Federation
E-mail: kryshen.kl@doclinika.ru
ORCID https://orcid.org/0000-0003-1451-7716

Information about funding. The studies were conducted with the financial support of R-Pharm JSC.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 06.03.2019, accepted for publication 03.06.2019

На сегодняшний день в России для лечения алкогольной зависимости одобрены препараты налтрексона, селективного конкурентного антагониста μ-опиоидных рецепторов, выпускаемого в пероральной форме (капсулы), в инъекционной форме пролонгированного действия (Вивитрол) и имплантируемой форме (Продетоксон) [1, 2]. Помимо налтрексона, для лечения алкогольной зависимости также одобрен другой опиоидный антагонист — налмефен, который обладает дополнительным функциональным антагонизмом в отношении каппа (к) опиоидных рецепторов, что, очевидно, имеет значение в реализации его способности снижать компульсивное потребление алкоголя [3].

В 2012 г. между Eli Lilly (одной из крупнейших глобальных фармацевтических компаний) и российской фармацевтической компанией «Р-Фарм» было заключено лицензионное соглашение о разработке и коммерциализации препарата Оделепран (МНН: онделопран) — представителя антагонистов опиоидных рецепторов нового химического класса и обладающего уникальным фармакодинамическим профилем [4]. Онделопран *in vitro* является в равной степени эффективным антагонистом всех трех типов классических опиоидных рецепторов человека (μ, к, δ). Онделопран разрабатывается для лечения алкогольной зависимости. В настоящее время успешно закончены доклинические и клинические исследования I, II и III фаз, в которых установлена хорошая переносимость и эффективность онделопрана в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 125 мг при лечении алкогольной зависимости [5, 6].

Согласно национальным (ГОСТ Р 57146–2016) и международным требованиям (ICH S1A) для всех лекарственных средств (в первую очередь низкомолекулярных субстанций), терапия которыми будет превышать 6 мес, необходимо проводить длительные исследования канцерогенных свойств на лабораторных грызунах. Такие исследования проводят на мышах и/или крысах при ежедневном введении исследуемого препарата на протяжении средней продолжительности жизни животного с регистрацией и последующим сравнением частоты развития новообразований в контрольной и экспериментальной группах. Дополнительно оценивают общетоксикологические параметры, такие как гибель животных, динамика массы тела, картина интоксикации, гематологический анализ крови, проводят макро- и микроскопическое исследование внутренних органов и новообразований.

Поскольку таблетки онделопрана разрабатываются для длительного применения у пациентов с алкогольной зависимостью, до окончания III фазы клинических исследований было проведено исследование канцерогенных свойств на лабораторных грызунах.

Целью данной работы являлось исследование канцерогенного потенциала таблеток онделопрана, покрытых пленочной оболочкой, 125 мг, в длительном двухгодичном эксперименте на крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования был подготовлен на основании рекомендаций Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. Миронова А. Н. (2012) [7].

Животные

Исследование проводили на половозрелых самцах и самках крыс Wistar (питомник АО «НПО «Дом фармации») в возрасте 8–10 нед к началу эксперимента. Было сформировано 8 групп, в каждой группе по 50 животных, в группах №№ 1–4 — самцы, в группах №№ 5–8 — самки. Общее количество животных в эксперименте — 400. Исследование было одобрено на биоэтической комиссией АО «НПО «Дом фармации».

Всех животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Световой режим составлял 12 ч света и 12 ч темноты. Животные получали гранулированный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Исследуемый препарат

Исследуемый препарат — онделопрана таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг — вводили животным внутрижелудочно в виде суспензии таблеточной массы в 1% коллоидном растворе крахмала ежедневно, 5 дней в неделю на протяжении 24 мес в двух дозах — 10 мг/кг (эквивалентная терапевтическая доза для человека, группам животных №№ 3, 7) и 100 мг/кг (группам животных №№ 4, 8), обе дозы в объеме 4 мл/кг. Плацебо (вспомогательные компоненты таблетки) в дозе, эквивалентной 100 мг/кг (группы №№ 2,6), и 1% раствор крахмала в качестве носителя (группы №№ 1,5 — далее контрольные группы) вводили животным внутрижелудочно в аналогичном объеме.

Оцениваемые параметры

На протяжении эксперимента осуществляли еженедельный клинический осмотр животных в клетке содержания, в руках и на открытой площадке, оценивали их общее состояние и наличие пальпируемых образований. Взвешивание животных про-

водили в начале исследования еженедельно в течение первых 2 мес, 2 раза в месяц — последующих двух и далее — 1 раз в месяц.

Канцерогенное действие тестируемого объекта оценивали по частоте возникновения опухолей при внешнем осмотре животных, патологоанатомическом и гистологическом исследованиях внутренних органов животных при плановой эвтаназии.

Патологоанатомическое исследование включало макроскопическую оценку трупов животных, подвергнутых плановой эвтаназии, и трупов животных, павших во время эксперимента [8]. Гистологическому исследованию были подвергнуты все макроскопически выявленные новообразования, а также аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, тимус, гортань, язык, слюнные железы (подчелюстные, околоушные), пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, поджелудочная железа, печень, селезенка, почки, надпочечники, мочевой пузырь, семенники с придатками, матка с яичниками, лимфатические узлы (подмышечные и паховые), щитовидная железа, головной мозг.

Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч [9], после чего по общепринятой методике заливали в парафин [8]. Затем изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ гистологических препаратов проводился при помощи светооптического микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия) при увеличении 50, 100, 200 и 400. Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры AxioCam ICc 1 и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.8 (Германия).

Анализ данных

Для оценки данных с признаками нормального распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), с последующим межгрупповым сравнением (post hoc) с использованием теста Тьюки (post hoc Tukey's). Данные по частоте встречаемости опухолей оценивали с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера с построением кривой выживаемости. Оценку частоты выживаемости анализировали критерием Мантела–Кокса. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота летальных исходов на протяжении эксперимента не отличалась между группами животных, получавших таблетки онделопрана в исследуемых дозах, их плацебо и носитель. Процент смертности по группам у самцов крыс составил 16–20%, у самок — 20–28% (рис. 1, 2). За 2–3 дня до гибели у животных наблюдали угнетение общего состояния. Полученные данные соотносятся с рядом литературных источников, на основании которых можно заключить, что причиной смертности в течение эксперимента являлось естественное старение экспериментальных животных [10, 11].

Изменения в динамике массы тела крыс находились в пределах физиологических колебаний и соответствовали физиологической норме [12] (рис. 3, 4). Межгрупповое сравнение (ANOVA, post-hoc тест Тьюки) показало отсутствие стати-

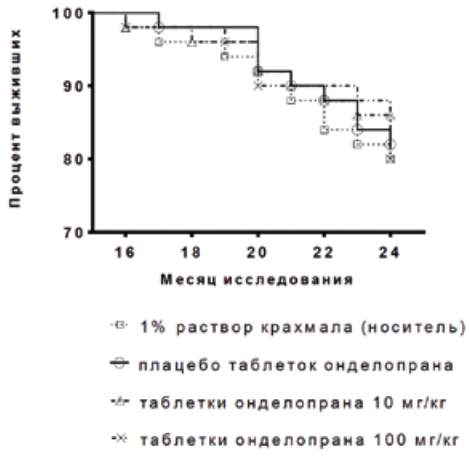

Рис. 1. Кривая выживания Каплана–Мейера самцов.

Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve for males.

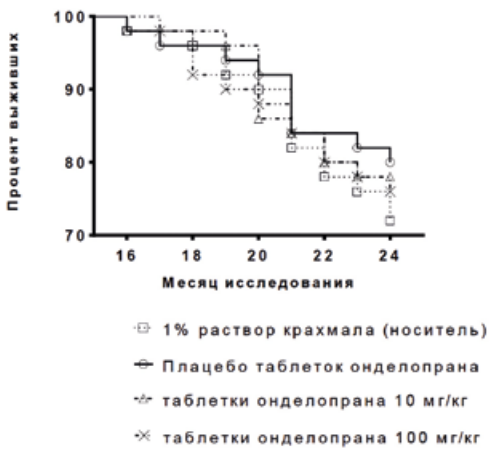

Рис. 2. Кривая выживания Каплана–Мейера самок.

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve for females.

стически значимых отличий от контрольной группы во все дни наблюдения.

Клинических признаков интоксикации на фоне введения таблеток онделопрана в диапазоне исследуемых доз и их плацебо не отмечали на протяжении всего исследования.

В органах всех исследуемых групп были обнаружены новообразования (таблица).

При сравнении частоты возникновения опухолей и частоты встречаемости определенного вида опухоли в группах тестируемого препарата и плацебо с результатами в контрольной группе животных, получавших 1% раствор крахмала, с использованием точного критерия Фишера статистически значимых различий не выявлено.

Такие новообразования, как фолликулярный рак щитовидной железы (11 случаев у самцов и 10 у самок), злокачественная неходжкинская лимфома легких (13 случаев у самцов и 14 случаев у самок), а также базофильная и хромофобная аденомы гипофиза (7 случаев у самцов и 10 случаев у самок) были наиболее многочисленными и встречались как у самцов, так и самок крыс.

У самцов выявлено 2 случая лейдигомы. Наиболее распространенными опухолями у самок оказались папиллярный рак щитовидной железы (2 случая), лимфогранулематоз легких (3 случая) и лимфатических узлов (2 случая), эозинофильные аденомы коркового вещества надпочечников (4 случая). Также у самок крыс были обнаружены новообразования в тканях молочной железы, такие как фиброма (2 случая), альвеолярная и протоковая гиперплазия (2 случая) и периканаликулярная фиброаденома (2 случая). Остальные новообразования имели единичный характер.

Поскольку характер распределения новообразований в разных группах был однородным, можно сделать вывод о спонтанном происхождении новообразований вследствие естественного старения.

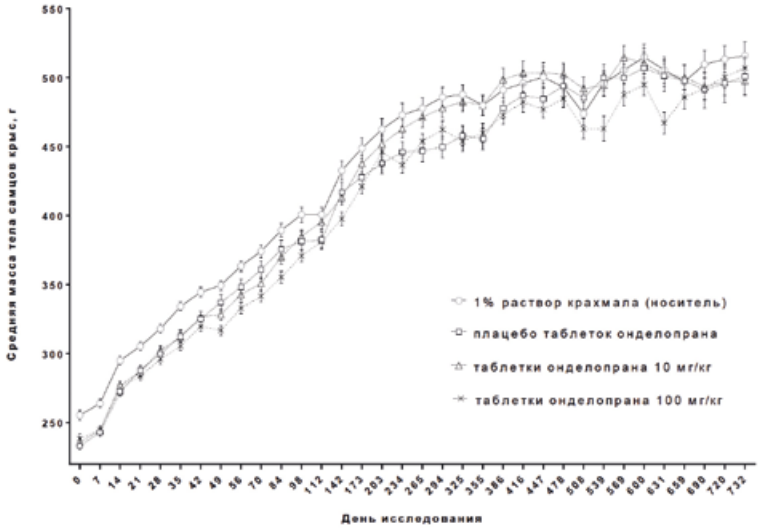

Рис. 3. Изменение массы тела самцов крыс на протяжении всего исследования.

Fig. 3. The change in body weight of male rats throughout the study.

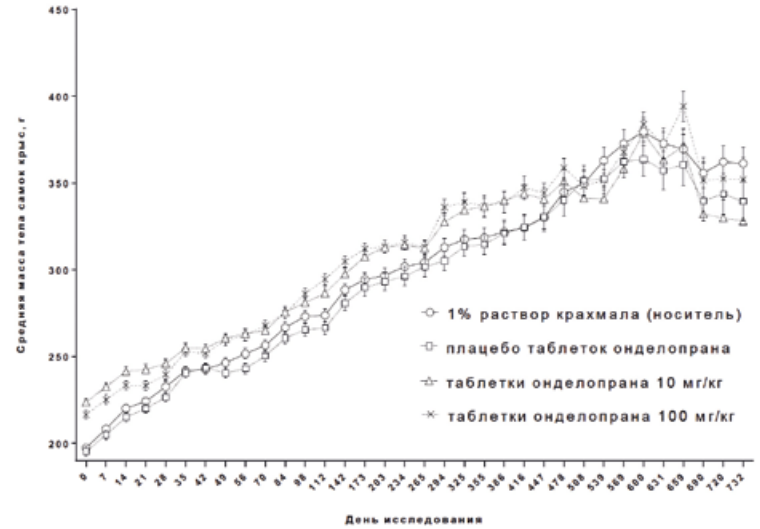

Рис. 4. Изменение массы тела самок крыс на протяжении всего исследования.

Fig. 4. Change in body weight of female rats throughout the study.

Таблица. Опухолевые изменения, обнаруженные при плановой эвтаназии самцов и самок крыс
Table. Tumor changes detected during planned euthanasia of males and females of rats

Описание группы/Description of the group	1% раствор крахмала (носитель) самцы/самки/1% Starch solution (carrier) males / females	Плацебо таблеток онделопрана самцы/самки Placebo of Ondelopran tablets males/ females	Таблетки онделопрана 10 мг/кг самцы/самки Ondelopan tablets 10 mg/kg males/ females	Таблетки онделопрана 100 мг/кг самцы/самки Ondelopran tablets 100 mg/kg males/ females
	41/43	40/41	43/44	40/41
Кожа/Skin				
Фиброма/Fibroma	1/0	0/0	1/0	0/0
Меланома/Melanoma	0/0	0/0	1/0	1/0
Гемангиома/Hemangioma	0/0	0/0	1/0	0/0
Подчелюстное пространство/Submandibular space				
Ангиоматоз/Angiomatosis	0/0	0/1	0/0	0/0
Мягкие ткани/Soft tissue				
Фиброма/Fibroma	0/0	0/1	0/0	1/0
Липома/Lipoma	0/0	0/0	0/0	1/0
Забрюшинная жировая клетчатка/Retroperitoneal fatty tissue				
Меланома/Melanoma	0/0	0/0	0/0	1/0
Лимфома/Lymphoma	0/1	0/0	0/0	0/0
Брюшная полость/Abdomen				
Злокачественная феохромоцитома/Malignant pheochromocytoma	0/0	0/0	0/1	0/0
Средостение/Mediastinum				
Недифференцированная саркома/Undifferentiated sarcoma	0/0	0/0	0/0	1/0
Грудная полость/Chest cavity				
Ангиосаркома/Angiosarcoma	1/0	0/0	0/0	0/0
Щитовидная железа/Thyroid				
Фолликулярная аденома/Follicular adenoma	0/0	0/1	0/0	0/0
Фолликулярно-папиллярный рак/Follicular papillary cancer	0/0	0/0	0/0	2/1
Фолликулярный рак/Follicular cancer	1/3	3/3	2/2	5/2
Папиллярный рак/Papillary cancer	1/0	0/0	0/0	0/3
Медуллярный рак/Medullary cancer	0/1	0/0	0/0	0/0
Поджелудочная железа/Pancreas				
Цистаденома/Cystadenoma	0/0	0/0	1/0	0/0
Эндокриноклеточная аденома/Endocrine cell adenoma	0/0	0/0	0/0	0/1

Легкие с бронхами/Lungs with bronchi				
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	0/0	0/0	1/0	0/1
Лимфома/Lymphoma	2/8	8/5	4/3	3/4
Лимфогранулематоз/Lymphogranulomatosis	0/1	0/1	0/1	0/0
Мелкоклеточный рак/Small cell cancer	0/0	0/0	0/0	0/1
Недифференцированный анапластический рак/ Undifferentiated anaplastic cancer	0/0	0/1	0/0	0/0
Печень/Liver				
Лимфома/Lymphoma	1/0	0/0	0/0	0/0
Сальник/Stuffing box				
Лимфома/Lymphoma	1/0	0/0	0/0	0/0
Почки/Kidney				
Лимфома/Lymphoma	0/0	0/1	0/0	0/0
Гамартома/Hamartoma	0/0	0/0	0/0	0/1
Добавочный надпочечник в стенке кисты гамартомы/Additional adrenal gland wall hamartomas	0/0	0/0	0/0	0/1
Надпочечники/Adrenal glands				
Аденома/Adenoma	0/2	0/2	1/2	1/0
Эозинофильноклеточная аденома коркового вещества/Eosinophilic adenoma of cortical substance	0/2	1/1	0/0	0/1
Тимус/Thymus				
Лимфома/Lymphoma	1/1	1/0	0/0	0/1
Тимома А типа/Timoma A type	0/0	0/0	0/0	0/1
Тимома В1 типа/Timoma B1 type	0/1	0/1	1/1	0/1
Тимома АВ типа/Tymoma AB type	0/0	0/0	1/1	0/0
Злокачественная фиброзная гистиоцитома/Malignant fibrous histiocytoma	1/0	0/0	0/0	0/0
Селезенка/Spleen				
Лимфома/Lymphoma	1	0	0	0
Меланома/Melanoma	0	0	0	1
Лимфатические узлы/The lymph nodes				
Лимфома/Lymphoma	1/0	0/1	0/0	0/1
Меланома/Melanoma	0/0	0/0	0/0	1/0
Лимфогранулематоз/Lymphogranulomatosis	0/0	0/2	0/0	0/0
Головной мозг/Brain				
Эпителиоидноклеточная ангиосаркома/ Epithelioid cell angiosarcoma	0/0	0/0	0/0	0/1
Гипофиз/Pituitary				
Базофильная аденома/Basophilic adenoma	4/3	0/2	0/1	1/0

Хромофобная аденома/Chromophobic adenoma	2/3	0/0	0/1	0/2
Тонкая кишка/Small intestine				
Лимфома/Lymphoma	1/0	0/0	0/0	0/0
Толстая кишка/Colon				
Лимфогранулематоз/Lymphogranulomatosis	0/0	0/0	0/1	0/0
Лимфома/Lymphoma	0/0	0/0	0/0	0/1
Брыжейка кишечника/Mesentery of the intestine				
Недифференцированная анапластическая полиморфноклеточная саркома/Undifferentiated anaplastic polymorphocellular sarcoma	0/0	0/0	0/1	0/0
Липома/Lipoma	0/0	0/0	0/0	0/1
Семенники/Seed plants				
Лейдигома/Leydigoma	1/-	0/-	0/-	1/-
Молочные железы/Mammary gland				
Фиброма/Fibroma	-/0	-/2	-/0	-/0
Альвеолярная гиперплазия с пролиферацией, дисплазией/Alveolar hyperplasia with proliferation, dysplasia	-/0	-/0	-/1	-/0
Альвеолярная и протоковая гиперплазия, дисплазия/ Alveolar and ductal hyperplasia, dysplasia	-/0	-/2	-/0	-/0
Периканаликулярная фиброаденома/ Perikalikulyarnaya fibroadenoma	-/0	-/0	-/0	-/2
Яичники/Ovaries				
Гранулезоклеточная опухоль/Granule cell tumor	-/0	-/0	-/0	-/1
Матка/Uterus				
Кавернозная гемангиома/Cavernous hemangioma	-/0	-/0	-/1	-/0
Лейомиосаркома/Leiomyosarcoma	-/0	-/0	-/0	-/1
Аденокарцинома эндометрия/Endometrial adenocarcinoma	-/1	-/0	-/0	-/0
Атипическая железистая гиперплазия эндометрия/ Atypical glandular hyperplasia of the endometrium	-/0	-/0	-/1	-/0
Стромальная гиперплазия эндометрия/Endometrial stromal hyperplasia	-/0	-/0	-/0	-/1
Стромальная саркома эндометрия/Endometrial stromal sarcoma	-/1	-/0	-/0	-/0

ОБСУЖДЕНИЕ

В органах всех исследуемых групп были обнаружены новообразования. При патоморфологическом исследовании было выявлено более 30 вариантов различных новообразований. Обнаруженные опухоли являются характерными для крыс и описаны исследователями как спонтанная возрастная патология [13, 14].

Используемый термин «спонтанные» новообразования подразумевает опухоли неустановленной этиологии, возникающие вне явной зависимости от вирусных, химических, физических или других внешних канцерогенных факторов.

В целом у крыс эпителиальные опухоли развиваются чаще, чем мезенхимальные опухоли [14, 15]. Обзор многочисленных исследований показывает, что большинство спонтанных опухолей у крыс всех линий наблюдается в органах эндокринной систе-

мы (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа), а также в молочных железах у самок, и что частота встречаемости спонтанных опухолей увеличивается с возрастом животных, особенно у крыс старше 2 лет [14, 16, 17].

Следует также отметить, что не существует заметной разницы между различными линиями крыс как в общей встречаемости спонтанных опухолей, так и в конкретном типе опухолей, и в их локализации в различных органах.

Тем не менее у некоторых линий крыс (например, Sprague–Dawley, F344) часто встречается рак молочной железы у самок [13, 15]. У самцов линии крыс Lobund–Wistar часто встречается аденокарцинома предстательной железы с метастазами [13]. Раки щитовидной железы чаще встречаются у крыс линии Han: SPRD [18]. У самок линии крыс BDII/Han часто встречаются эндометриальные аденокарциномы. Более чем у 90% самок этой линии крыс развивается эндометриальная аденокарцинома на протяжении 2 лет жизни [19, 20]. Есть очень небольшое количество линий крыс с высокой встречаемостью опухолей желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, бронхов и легкого [21].

Особое распределение опухолей отмечается также у крыс линии Wistar. Так, в исследованиях K. M. Walsh и J. Poteracki (1994) были проанализированы спонтанные опухоли у 1370 крыс линии Wistar из контрольных групп 10 экспериментов, проведенных между 1980 и 1990 гг. 1857 опухолей были диагностированы у 466 (68%) самцов и 582 (85%) самок. 1390 опухолей были доброкачественными, 467 — злокачественными (12% с метастазами). 74% всех опухолей были опухолями эндокринной и репродуктивной системы. Чаще всего встречались аденома гипофиза — 27,7% самцов, 55% самок; фиброаденома молочной железы — 1% самцов, 25,3% самок; аденокарцинома молочной железы — 1% самцов, 13,1% самок; аденома коркового вещества надпочечника — 8,3% самцов, 9,3% самок; стромальный полип эндометрия — 9,6% самок. Лимфомы, феохромоцитомы надпочечников, тимомы, астроцитомы, С-клеточные и фолликулярные аденомы щитовидной железы выявлялись с частотой 2–6% у самцов и самок. Все остальные опухоли встречались у менее 2% животных [14].

В исследовании E. Bomhard (1994), проведенном на 1270 самцов и 1270 самок крыс линии Wistar (BOR: WISW (SPF Cpb), breeder: Winkelmann, Borchen), взятых из 22 различных 24-месячных исследований, было диагностировано 1485 опухолей (722 у самцов, 763 у самок), которые наблюдались у 1165 крыс (570 самцов, 595 самок). 333 опухоли из общего количества были определены как злокачественные (119 у самцов, 214 у самок). Около 70% первичных опухолей были выявлены в гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках и матке [22].

Средняя частота первичных опухолей составила: 19,8% (18% у самцов, 21,5% у самок) — опухоли гипофиза, 11,8% — матки (исключая полипы), 9% (9,3% у самцов, 8,7% у самок) — щитовидной железы, 8,1% (12,7% у самцов, 3,5% у самок) — надпочечников, 7,2% — семенников, 3,5% — яичников, 3,1% (0,1% у самцов, 6,1% у самок) — молочной железы. Во всех остальных органах опухоли встречались с частотой менее чем 3%. У самцов крыс существенно преобладали опухоли надпочечников, мозга, кожи, паращитовидных желез, эндокринной и экзокринной части поджелудочной железы, сердца, селезенки и легкого, а у самок — опухоли гипофиза, опухоли сосудов, тимуса [22].

Полученные данные по частоте развития различных новообразований в проведенном исследовании в целом согласуются с данными литературы. При сравнении частоты возникновения опухолей и встречаемости определенного вида опухолей статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты длительного введения препарата онделопран, таблетки 125 мг, самцам и самкам крыс линии Wistar на протяжении 24 мес позволяют прийти к заключению об отсутствии у таблеток онделопрана канцерогенных свойств.

Список литературы

1. Иванец Н. Н., Анохина И. П., Винникова М. А. Мультицентровое клиническое исследование пролонгированной формы блокатора налтрексона — «продетоксон» для лечения больных с опиатной зависимостью. Новые лекарственные препараты. 2006;2:11–24.

2. Иванец Н. Н., Винникова М. Опыт применения вивитрола (налтрексон длительного действия в инъекциях) в зарубежной практике. Казанский медицинский журнал. 2009;90 (5):744–752.

3. Шагиахметов Ф. Ш., Гришин С. А., Анохин П. К., Шамакина И. Ю. Фундаментальные основы терапевтического действия опиоидных антагонистов при лечении зависимости от алкоголя: роль каппа-опиоидных рецепторов. Вопросы наркологии. 2015;4:73–96.

4. Emmerson PJ, McKinzie JH, Surface PL, Suter TM, Mitch CH, Statnick MA. Na+ modulation, inverse agonism, and anorectic potency of 4-phenylpiperidine opioid antagonists. European Journal

of Pharmacology. Elsevier BV; 2004 Jun;494 (2–3):121–30. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.050
5. Wong CJ, Witcher J, Mallinckrodt C, Dean RA, Anton RF, Chen Y, et al. A Phase 2, Placebo-Controlled Study of the Opioid Receptor Antagonist LY2196044 for the Treatment of Alcohol Dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Wiley; 2013 Sep 6;38 (2):511–20. DOI: 10.1111/acer.12257
6. Krupitsky E, Mukhametshina E, Samsonov M. A phase 3, multicenter randomized double blind placebo controlled study of the opioid receptor antagonist — Odelepran for the treatment of alcohol addiction. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Jun;19 (Suppl 1):10.
7. Бунятян Н. Д., Васильев А. Н., Верстакова О. Л., Журавлева М. В., Лепахин В. К., Коробов Н. В., и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А. Н. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012, 944 с.
8. Мужикян А. А., Макарова М. Н., Гущин Я. А. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. Международный вестник ветеринарии. 2014;2:103–109.
9. Гущин Я. А., Мужикян А. А. Влияние фиксирующих жидкостей на микроскопическую структуру органов мелких лабораторных животных. Международный вестник ветеринарии. 2014;3:88–95.
10.Deerberg F. Age-associated versus husbandry-related pathology of aging rats. Neurobiol Aging. 1991 Nov-Dec;12 (6):659–62.
11. Phillips PM, Jarema KA, Kurtz DM, MacPhail1 RC. An observational assessment method for aging laboratory rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2010 Nov;49 (6):792–9.
12.Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА; 2013.
13. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging, vol. 1/2. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987.
14. Walsh K, Poteracki J. Spontaneous Neoplasms in Control Wistar Rats. Toxicological Sciences. Oxford University Press (OUP); 1994;22 (1):65–72. DOI: 10.1093/toxsci/22.1.65.
15. Ward JM. Background Data and Variations in Tumor Rates of Control Rats and Mice. Skin Painting Techniques and in vivo Carcinogenesis Bioassays. S. Karger AG; 1981: 241–58. DOI: 10.1159/000407263.
16.Suzuki H, Mohr U, Kimmerle G. Spontaneous endocrine tumors in Sprague-Dawley rats. J Cancer Res Clin Oncol. 1979 Oct; 95 (2):187–96. DOI: 10.1007/bf00401012.
17.Thompson SW, Huseby RA, Fox MR, Davis CL, Hunt RD. Spontaneous tumors in the Sprague-Dawley rat. J Natl Cancer Inst. 1961 Nov;27:1037–57.
18. Kaspareit-Rittinghausen J, Wiese K, Deerberg F, Nitsche B. Incidence and morphology of spontaneous thyroid tumours in different strains of rats. J Comp Pathol. 1990 May;102 (4):421–32.
19. Samuelson E. Analyses of Rat Tumor Models for DMBA-induced Fibrosarcoma and Spontaneous Endometrial Carcinoma. University of Gothenburg, Sweden. 2008.
20. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. Endocr Relat Cancer. 2003 Mar;10 (1):23–42.
21. Anisimov V. N. Molecular and Physiological Mechanisms of Aging. Nauka. St. Petersburg; 2003.
22. Bomhard E, Rinke M. Frequency of spontaneous tumours in Wistar rats in 2-year studies. Exp Toxicol Pathol. 1994 Mar;46 (1):17–29. DOI: 10.1016/S0940–2993 (11)80007–2

References

1. Ivanets NN, Anokhina IP, Vinnikova MA. Mul'titsentrovoe klinicheskoe issledovanie prolongirovannoi formy blokatora naltreksona — «prodetokson» dlya lecheniya bol'nykh s opiatnoi zavisimost'yu. Novye lekarstvennye preparaty. 2006;2:11–24. (In Russian).
2. Ivanets NN, Vinnikova MA. The experience of usage of vivitrol (injections of long-acting naltrexone) in foreign practice. Kazan Medical Journal. 2009;90 (5):744–752. (In Russian).
3. Shagiakhmedov FSh, Grishin SA, Anokhin PK, Shamakina IYu. Fundamentals of the therapeutic effect of opioid antagonists in alcohol addiction treatment: the role of k-opioid receptors. Voprosy narkologii. 2015;4:73–96. (In Russian).
4. Emmerson PJ, McKinzie JH, Surface PL, Suter TM, Mitch CH, Statnick MA. Na+ modulation, inverse agonism, and anorectic potency of 4-phenylpiperidine opioid antagonists. European Journal of Pharmacology. Elsevier BV; 2004 Jun;494 (2–3):121–30. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.04.050
5. Wong CJ, Witcher J, Mallinckrodt C, Dean RA, Anton RF, Chen Y, et al. A Phase 2, Placebo-Controlled Study of the Opioid Receptor Antagonist LY2196044 for the Treatment of Alcohol Dependence. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Wiley; 2013 Sep 6;38 (2):511–20. DOI: 10.1111/acer.12257
6. Krupitsky E, Mukhametshina E, Samsonov M. A phase 3, multicenter randomized double blind placebo controlled study of the opioid receptor antagonist — Odelepran for the treatment of alcohol addiction. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Jun;19 (Suppl 1):10.
7. Bunyatyan ND, Vasil'ev AN, Verstakova OL, Zhuravleva MV, Lepakhin VK, Korobov NV, et al. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv [Guidelines for pre-clinical research of drugs]. Edited by Mironov AN. Part 1. Moscow: "Grif i K" Publ.; 2012, 944 p. (In Russian).
8. Muzhikyan A, Makarova M, Gushin Y. Features histological processing of organs and tissues of laboratory animals. Mezhdunarodnyi Vestnik Veterinarii. 2014;2:103–109. (In Russian).
9. Gushchin Ya, Muzhikyan A. Effect of fixing liquids on microscopic structure of small laboratory animals. Mezhdunarodnyi Vestnik Veterinarii. 2014;3:88–95. (In Russian).
10.Deerberg F. Age-associated versus husbandry-related pathology of aging rats. Neurobiol Aging. 1991 Nov-Dec;12 (6):659–62.

11. Phillips PM, Jarema KA, Kurtz DM, MacPhail1 RC. An observational assessment method for aging laboratory rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2010 Nov;49 (6):792–9.
12.Spravochnik. Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh [Physiological, biochemical and biometric parameters of the norm of experimental animals]. St. Petersburg: "LEMA" Publ.; 2013. (In Russian).
13. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging, vol. 1/2. Boca Raton, FL: CRC Press; 1987.
14. Walsh K, Poteracki J. Spontaneous Neoplasms in Control Wistar Rats. Toxicological Sciences. Oxford University Press (OUP); 1994;22 (1):65–72. DOI: 10.1093/toxsci/22.1.65.
15. Ward JM. Background Data and Variations in Tumor Rates of Control Rats and Mice. Skin Painting Techniques and in vivo Carcinogenesis Bioassays. S. Karger AG; 1981: 241–58. DOI: 10.1159/000407263.
16.Suzuki H, Mohr U, Kimmerle G. Spontaneous endocrine tumors in Sprague-Dawley rats. J Cancer Res Clin Oncol. 1979 Oct; 95 (2):187–96. DOI: 10.1007/bf00401012.
17.Thompson SW, Huseby RA, Fox MR, Davis CL, Hunt RD. Spontaneous tumors in the Sprague-Dawley rat. J Natl Cancer Inst. 1961 Nov;27:1037–57.
18. Kaspareit-Rittinghausen J, Wiese K, Deerberg F, Nitsche B. Incidence and morphology of spontaneous thyroid tumours in different strains of rats. J Comp Pathol. 1990 May;102 (4):421–32.
19. Samuelson E. Analyses of Rat Tumor Models for DMBA-induced Fibrosarcoma and Spontaneous Endometrial Carcinoma. University of Gothenburg, Sweden. 2008.
20. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. Endocr Relat Cancer. 2003 Mar;10 (1):23–42.
21. Anisimov V. N. Molecular and Physiological Mechanisms of Aging. Nauka. St. Petersburg; 2003.
22.Bomhard E, Rinke M. Frequency of spontaneous tumours in Wistar rats in 2-year studies. Exp Toxicol Pathol.

Информация об авторах:

Крышень Кирилл Леонидович, к. б.н., руководитель отдела токсикологии и микробиологии АО «НПО «Дом фармации». ORCID https://orcid.org/0000–0003–1451–7716
Мужикян Арман Артушович, к. вет. н., руководитель отдела патоморфологии и гистологии АО «НПО «Дом фармации»
Гайдай Дмитрий Сергеевич, руководитель исследований «НПО «Дом фармации»
Заикин Константин Олегович, патоморфолог АО «НПО «Дом фармации»
Кательникова Анастасия Евгеньевна, к. м.н., руководитель группы специфической токсикологии АО «НПО «Дом фармации»
Самсонов Михаил Юрьевич, к. м.н., директор медицинского департамента АО «Р-Фарм»
Мухаметшина Эльвира Искандаровна, к. м.н., руководитель группы медицинской поддержки бизнеса в странах СНГ/РФ АО «Р-Фарм»
Коноплева Галина Евгеньевна, к.хим. н., руководитель отдела доклинических и клинических исследований АО «Р-Фарм»
Шипаева Елена Владимировна, к. м.н., руководитель проектов отдела доклинических и клинических исследований АО «Р-Фарм»
Дмитриева Анастасия Андреевна, специалист отдела доклинических и клинических исследований АО «Р-Фарм»
Шагиахметов Фарид Шамильевич, научный советник АО «Р-Фарм»
Попова Анна Олеговна, специалист по интеллектуальной собственности АО «Р-Фарм»
Макарова Марина Николаевна, д. м.н., директор АО «НПО «Дом фармации»
Макаров Валерий Геннадьевич, д. м.н., профессор, заместитель директора АО «НПО «Дом фармации»

Information about authors:

Kirill L. Kryshen, PhD (Biology), head of toxicology and microbiology, RMC «Home of pharmacy» JSC. ORCID https://orcid.org/0000–0003–1451–7716
Arman A. Muzhikyan, PhD (Veterinary), head of the department of pathology and histology RMC «Home of pharmacy» JSC
Dmitrii S. Gaidai, research manager RMC «Home of pharmacy» JSC
Konstantin O. Zaikin, pathologist RMC «Home of pharmacy» JSC
Anastasiya E. Katelnikova, MD, PhD, specific toxicology team leader, RMC «Home of pharmacy» JSC
Mikhail Yu. Samsonov, MD, PhD, director of medical department, R-Pharm JSC
Elvira I. Mukhametshina, MD, PhD, head of medical support group for business in the CIS/Russian Federation, R-Pharm JSC
Galina E. Konopleva, PhD (Chem), head of pre-clinical and clinical research department, R-Pharm JSC
Elena V. Shipaeva, MD, PhD, pre-clinical and clinical research project manager, R-Pharm JSC
Anastasiya A. Dmitrieva, specialist of the preclinical and clinical studies department, R-Pharm JSC
Farid S. Shagiakhmetov, scientific advisor, R-Pharm JSC
Anna O. Popova, intellectual property specialist, R-Pharm JSC
Marina N. Makarova, MD, PhD, DSc, director of RMC «Home of pharmacy» JSC
Valerii G. Makarov, MD, PhD, DSc, professor, deputy director, RMC «Home of pharmacy» JSC