



Оценка безопасности длительного применения препарата КЛС-073 в качестве инкретиномиметика

И.Е. Макаренко¹, О.И. Авдеева², Г.В. Ванатиев^{1,2}, Н.М. Фаустова²,
И.Н. Уракова², О.Н. Пожарицкая², М.Н. Макарова², В.Г. Макаров²,
А.Н. Шиков^{1,2}

¹ – Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² – ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Ленинградская область

Контактная информация: Макаренко Игорь Евгеньевич, makarenko2909@gmail.com

В ходе данной работы было изучено влияние нового инкретиномиметика природного происхождения (ингибитор ДПП-4, препарат КЛС-073) на основные биохимические показатели при его длительном (12 мес.) применении. Эксперимент был проведен на беспородных лабораторных мышах обоего пола. Введение препарата осуществлялось на протяжении 12 мес. в трех дозах: высшей терапевтической (ВТД) (2 мг/кг), 5 ВТД (10 мг/кг) и 10 ВТД (20 мг/кг). В качестве критериев оценки использовали оценку общих биохимических и гематологических показателей, а также гистологическое исследование щитовидной и поджелудочной железы в динамике (31-й, 91-й, 181-й и 361-й дни). По результатам исследования не было выявлено отличий в биохимических показателях и строении щитовидной и поджелудочной желез интактных животных и животных, получавших исследуемый препарат КЛС-073.

Ключевые слова: дипептидипептидаза 4, инкретиномиметики, КЛС-073, комплекс из гонад морских ежей, *S. Droebachiensis*.

Введение

Терапия, основанная на инкретинах, является перспективной для лечения сахарного диабета второго типа (СД 2) и метаболического синдрома. Несмотря на то, что данный класс соединений был открыт более 100 лет назад, их клиническое применение началось относительно недавно. Так, первый ингибитор дипептидилпептидазы четвертого типа (ДПП-4) (ситаглиптин) был зарегистри-

рован в качестве лекарственного средства только в конце 2006 г. [17]. Исходя из этого, в настоящее время недостаточно данных для проведения мета-анализа безопасности применения данных препаратов, что делает важной оценку их безопасности на животных моделях в условиях длительного применения.

Одним из основных типов терапии, основанной на инкретинах, является применение ингибиторов ди-

пептидилпептидазы четвертого типа (ДПП-4). ДПП-4 (ЕС 3.4.14.5; CD26) – сериновая протеаза, фермент, отвечающий за быструю инактивацию инкретиновых гормонов, в результате чего снижается их антидиабетическое действие.

Считается, что применение ингибиторов ДПП-4 может способствовать развитию онкологических заболеваний – в первую очередь, новообразований щитовидной железы [16], хотя в эксперименте это не доказано.

Поскольку ингибиторы ДПП-4 применяются пожизненно, особо важна оценка их профиля безопасности при долгосрочном применении.

В предыдущих исследованиях нами было установлено наличие у липидного экстракта гонад морских ежей (препарат КЛС-073) умеренного сахароснижающего и гипотензивного эффектов [9]. Данные эффекты обусловлены комплексным действием, в т.ч. и ингибированием ДПП-4 [3].

В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего исследования явилось изучение основных биохимических показателей при длительном (12 мес.) применении инкретиномиметика (ингибитор ДПП-4, препарат КЛС-073).

Материалы и методы

Исследуемый препарат

Исследуемый препарат КЛС-073 – комплекс из гонад морских ежей *S. droebachiensis*, предварительно очищенных от балластных веществ смесью хлороформа и этанола, выделен экстракцией этанолом при комнатной температуре с последующим высушиванием. КЛС-073 содержит

природные биологически активные вещества в следующих количествах: сложные липиды, свободные жирные кислоты и стерины – 45-70%, из них фосфолипидов – 8-20%; пептидов и аминокислот – 25-40%; каротиноидов и токоферолов – около 2,0% [14, 15].

Дизайн исследования

Исследования были проведены на аутбредных мышах (самцах и самках) массой на начало исследования 18-22 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово». Животные содержались в стандартных условиях вивария на полнорационном сбалансированном пищевом рационе для лабораторных животных. Эксперименты были выполнены согласно методическим руководствам и нормативным документам [4, 1], Правилам надлежащей лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 53434-2009) и одобрены на заседании биоэтической комиссии Санкт-Петербургского института фармации.

Для проведения исследования животные были разделены на 4 экспериментальные группы по 40 особей обоего пола в каждой: 1-я группа – контрольная (животным вводилось плацебо (кукурузное масло)); 2-я группа – животные, получавшие исследуемый препарат КЛС-073 в высшей терапевтической дозе (ВТД) – 2 мг/кг; 3-я группа – препарат в дозе 5 ВТД – 10 мг/кг; 4-я группа – препарат в дозе 10 ВТД – 20 мг/кг.

Введение препарата осуществлялось внутривентрикулярно в первой половине дня на протяжении 12 мес., как это рекомендовано для препаратов, предназначенных для пожизненного применения

[4]. Объемы для введения соответствовали физиологическим для данного вида животных [2] и составили 25 мл/кг.

На 31-й, 91-й, 181-й и 361-й дни исследования 25% животных из каждой группы (по 10 каждого пола) подвергали эвтаназии. Эвтаназия осуществлялась с помощью CO₂-камеры. Непосредственно после эвтаназии у животных производился забор крови из сердца для проведения гематологических и биохимических исследований, при некропсии забирали щитовидную и поджелудочную железы для гистологического исследования.

Гематологические показатели определяли в цельной крови с антикоагулянтном на гематологическом анализаторе «ABACUS juniorvet» (Австрия).

Определяемые показатели: гемоглобин (г/дл); гематокрит (%); эритроциты (10¹²/л); лейкоциты (10⁹/л); гранулоциты (%); MID (моноциты, эозинофилы) (%); лимфоциты (%); тромбоциты (10⁹/л); коагулограмма (ПВ и АЧТВ) (сек.).

Биохимические показатели крови определяли на биохимическом анализаторе «А-25» (Испания) с использованием реагентов фирмы «BioSystems» (Испания) в сыворотке крови без следов гемолиза. Определяемые показатели: аминотрансферазы (АЛТ и АСТ), билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, глюкоза.

Для гистологической обработки ткани внутренних органов очищали, заливали в парафин, нарезами, окрашивали гематоксилином и эозином и микроскопировали.

Статистическая обработка

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия

Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего, которые вместе со значением *n* представлены в итоговых таблицах. В случаях несоответствия данных нормальному распределению были рассчитаны медиана и квартильный размах. Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. Для оценки данных с признаками нормального распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, – критерий Краскела-Уоллиса. Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

ДПП-4 экспрессируются на поверхности клеток многих органов и тканей: почек, легких, печени, селезенки, кожи, сердца, поджелудочной железы [10]. Помимо инактивации инкретиновых гормонов, ДПП-4 играет важную роль в регуляции иммунитета: например, экспрессия этого фермента значительно увеличивается при антигенной или митогенной стимуляции по интерлейкин-12-зависимому механизму [7], также он активирует внутриклеточный сигнальный фосфолипазы C-γ и митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) [8], усиливая созревание и миграцию Т-лимфоцитов, секрецию цитокинов, производство антител и активацию цитотоксических Т-клеток [8]. Кроме того, в плазме крови ДПП-4 связывается с ман-

нозо-6-фосфат-рецептором, поглощается CD14-моноцитами, тем самым увеличивая их антиген-представляющую активность и пролиферацию Т-клеток [12, 11]. В связи с вышеперечисленным, при применении ингибиторов ДПП-4 следует контролировать морфологические, биохимические и гематологические показатели, связанные с иммунной системой.

Гематологические и биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных определяли на 31-й, 91-й, 181-й и 361-й дни исследования. Поскольку отличий с контрольной и опытными группами по определяемым показателям не наблюдали, для наглядности приведены результаты определения на 361-й день исследования. Данные предоставлены в табл. 1-4.

Таблица 1

Влияние препарата КЛС-073 на гематологические показатели крови мышей-самцов при исследовании на 361-й день, ($M \pm m$, $n=10$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа	КЛС-073, мг/кг		
		2 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
WBC лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$3,3 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,2$
GRA гранулоциты, %	$73,3 \pm 1,5$	$71,5 \pm 1,9$	$72,6 \pm 1,8$	$72,6 \pm 1,3$
MID моноциты/эозинофилы, %	$2,4 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$
LYM лимфоциты, %	$24,3 \pm 1,4$	$25,8 \pm 2,0$	$25,0 \pm 1,7$	$24,9 \pm 1,3$
RBC эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$8,1 \pm 0,3$	$8,4 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,3$
HGB гемоглобин, г/л	$128,4 \pm 3,4$	$127,4 \pm 1,6$	$129,3 \pm 3,6$	$129,7 \pm 4,1$
HCT гематокрит, %	$38,2 \pm 1,1$	$35,8 \pm 1,0$	$37,6 \pm 2,2$	$39,5 \pm 2,3$
PLT тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$509,6 \pm 21,1$	$516,3 \pm 16,1$	$514,5 \pm 18,3$	$516,6 \pm 25,4$
ПВ, сек	$9,8 \pm 0,3$	$9,8 \pm 0,3$	$9,7 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,2$
АЧТВ, сек	$24,1 \pm 1,2$	$25,2 \pm 1,0$	$22,6 \pm 0,6$	$24,3 \pm 0,9$

Таблица 2

Влияние препарата КЛС-073 на гематологические показатели крови мышей-самок при исследовании на 361-й день, ($M \pm m$, $n=10$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа	КЛС-073, мг/кг		
		2 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
WBC лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$3,2 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,2$
GRA гранулоциты, %	$73,0 \pm 1,5$	$74,3 \pm 1,6$	$70,9 \pm 2,4$	$71,8 \pm 2,1$
MID моноциты/эозинофилы, %	$2,6 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$
LYM лимфоциты, %	$24,4 \pm 1,5$	$23,3 \pm 1,6$	$26,5 \pm 2,4$	$25,7 \pm 2,0$
RBC эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$8,0 \pm 0,2$	$8,2 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,2$	$8,3 \pm 0,2$
HGB гемоглобин, г/л	$125,0 \pm 1,9$	$126,2 \pm 2,4$	$127,5 \pm 2,0$	$127,3 \pm 2,1$
HCT гематокрит, %	$38,2 \pm 1,1$	$37,2 \pm 1,6$	$38,4 \pm 1,4$	$39,8 \pm 1,1$
PLT тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$512,0 \pm 16,7$	$507,0 \pm 25,8$	$511,9 \pm 22,4$	$510,1 \pm 16,2$
ПВ, сек	$9,3 \pm 0,2$	$9,2 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,2$
АЧТВ, сек	$23,1 \pm 0,8$	$23,6 \pm 1,0$	$25,1 \pm 0,9$	$23,1 \pm 1,8$

Таблица 3

Влияние препарата КЛС-073 на основные биохимические показатели периферической крови мышей-самцов на 361-й день исследования, ($M \pm m$, $n=10$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа	Доза, мг/кг		
		2 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
Креатинин, мг/дл	0,33 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,03	0,34 $\pm$ 0,03	0,35 $\pm$ 0,02
Мочевина, ммоль/л	6,7 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,3	6,4 $\pm$ 0,3	6,6 $\pm$ 0,3
Аспартатаминотрансфераза, Е/л	137,1 $\pm$ 6,0	134,5 $\pm$ 5,5	133,4 $\pm$ 4,5	138,2 $\pm$ 4,7
Аланинаминотрансфераза, Е/л	63,2 $\pm$ 2,6	66,0 $\pm$ 3,4	63,1 $\pm$ 2,6	64,6 $\pm$ 3,9
Щелочная фосфатаза, Е/л	131,0 $\pm$ 6,0	126,7 $\pm$ 4,3	130,9 $\pm$ 4,8	130,6 $\pm$ 5,5
Билирубин общий, мг/дл	3,5 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2
Холестерин, ммоль/л	2,3 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,2
Триглицериды, ммоль/л	1,12 $\pm$ 0,07	1,15 $\pm$ 0,06	1,16 $\pm$ 0,05	1,10 $\pm$ 0,06
Общий белок, г/л	60,7 $\pm$ 1,7	61,9 $\pm$ 1,2	58,3 $\pm$ 2,0	60,8 $\pm$ 1,8
Альбумин (А), г/л	17,3 $\pm$ 0,5	17,6 $\pm$ 0,4	17,0 $\pm$ 0,4	17,6 $\pm$ 0,5
Глобулины (G), г/л	43,4 $\pm$ 1,5	44,3 $\pm$ 0,9	41,4 $\pm$ 1,6	43,2 $\pm$ 1,7
Отношение А/G	0,40 $\pm$ 0,01	0,40 $\pm$ 0,01	0,41 $\pm$ 0,01	0,41 $\pm$ 0,02
Глюкоза, мг/дл	140,3 $\pm$ 5,2	138,8 $\pm$ 4,9	137,0 $\pm$ 4,5	137,1 $\pm$ 3,8

Таблица 4

Влияние препарата КЛС-073 на основные биохимические показатели периферической крови мышей-самок на 361-й день исследования, ($M \pm m$, $n=10$)

Исследуемые показатели	Контрольная группа	Доза, мг/кг		
		2 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
Креатинин, мг/дл	0,34 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,04	0,36 $\pm$ 0,04	0,33 $\pm$ 0,03
Мочевина, ммоль/л	6,2 $\pm$ 0,3	6,5 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,3	6,5 $\pm$ 0,3
Аспартатаминотрансфераза, Е/л	144,7 $\pm$ 3,5	145,4 $\pm$ 4,3	143,3 $\pm$ 4,9	142,8 $\pm$ 6,7
Аланинаминотрансфераза, Е/л	63,5 $\pm$ 3,0	63,8 $\pm$ 2,8	63,6 $\pm$ 2,3	64,5 $\pm$ 3,0
Щелочная фосфатаза, Е/л	131,6 $\pm$ 4,6	128,8 $\pm$ 5,7	129,9 $\pm$ 7,5	134,2 $\pm$ 5,4
Билирубин общий, мг/дл	3,4 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2
Холестерин, ммоль/л	2,4 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	2,3 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,23 $\pm$ 0,04	1,14 $\pm$ 0,04	1,17 $\pm$ 0,05	1,25 $\pm$ 0,04
Общий белок, г/л	57,8 $\pm$ 1,9	58,6 $\pm$ 2,4	61,0 $\pm$ 1,4	59,1 $\pm$ 1,7
Альбумин (А), г/л	17,0 $\pm$ 0,5	17,0 $\pm$ 0,5	17,2 $\pm$ 0,5	16,8 $\pm$ 0,5
Глобулины (G), г/л	40,8 $\pm$ 1,4	41,6 $\pm$ 2,0	43,8 $\pm$ 1,0	42,3 $\pm$ 1,3
Отношение А/G	0,42 $\pm$ 0,01	0,41 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,01	0,40 $\pm$ 0,01
Глюкоза, мг/дл	144,6 $\pm$ 4,9	148,6 $\pm$ 4,1	141,2 $\pm$ 4,3	145,5 $\pm$ 4,2

Анализ гематологических показателей периферической крови экспериментальных животных показал отсутствие различий между всеми экспериментальными группами (ANOVA, $p>0,05$). Все показатели находились в пределах физиологических норм [5].

Анализ биохимических показателей периферической крови показал отсутствие статистически значимых различий между контрольной группой и группами, получавшими исследуемый препарат во всех дозах (ANOVA, $p < 0,05$). Все биохимические показатели находились в пределах физиологических норм [16]. Важно отметить, что на фоне применения 10 ВТД препарата КЛС-073 не было отмечено случаев гипогликемии, свойственных для стандартной на сегодняшний день терапии препаратами сульфонилмочевины [6].

Кроме того, не было отмечено случаев аллопеции, тромбоцитопении, ретикулоцитопении, что свойственно для неселективных ингибиторов ДПП-4 [13].

Считается, что при длительной терапии, основанной на инкретинах, возрастает риск развития воспалительных и онкологических заболеваний поджелудочной и щитовидной желез [2, 17]. По причине этого, важна оценка функции данных органов при применении ингибиторов ДПП-4. С этой целью было проведено гистологическое исследование поджелудочной и щитовидной желез экспериментальных животных.

Щитовидная железа

Фолликулы щитовидной железы заполнены небольшим количеством оксифильного, слабо вакуолизированного коллоида. Эпителий фолликулов обычной высоты, ядра четкие. Сосуды стромы умеренно полнокровные. Строение подчелюстных желез нарушений не представляет. Эпителиальные клетки концевых отделов и выводных протоков с четкими ядрами, деструкции клеток нет (рис. 1, 2).

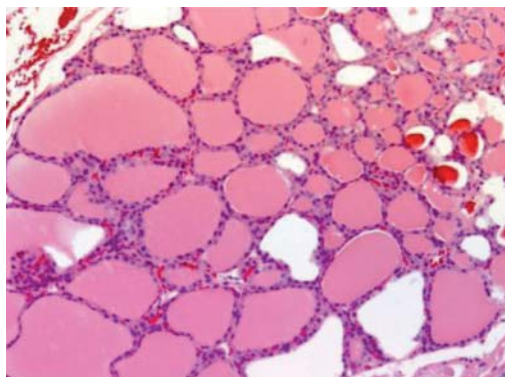


Рис. 1. Срез щитовидной железы мыши контрольной группы. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозином.

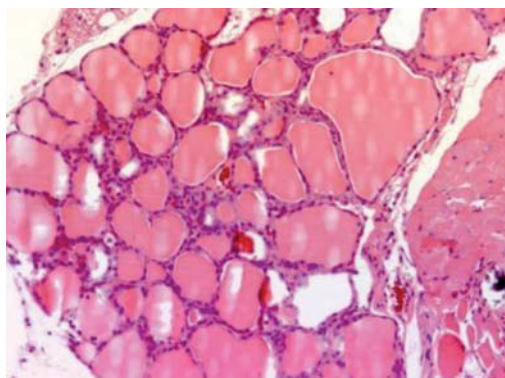


Рис. 2. Срез щитовидной железы мыши, получавшей исследуемый препарат КЛС-073 в дозе 20 мг/кг в течение 360 дней. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозином.

Поджелудочная железа

Дольчатое строение поджелудочной железы сохранено. Клетки островков Лангерганса содержат светлые, четкие ядра, цитоплазма слабо оксифильная. Эпителиальные клетки внешнесекреторной части железы базофильные, ядра, расположенные в средней части, четкие, с достаточным количеством хроматина. Сосуды стромы поджелудочной железы умеренно полнокровные (рис. 3, 4).

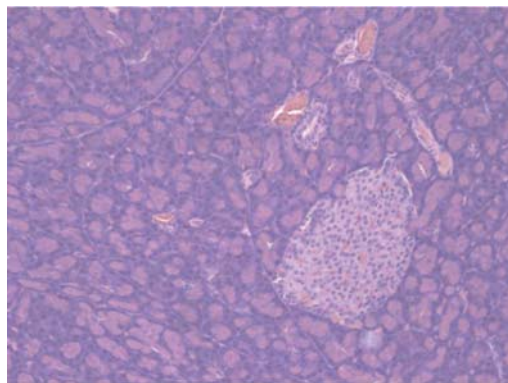


Рис. 3. Срез поджелудочной железы мыши контрольной группы. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозином.

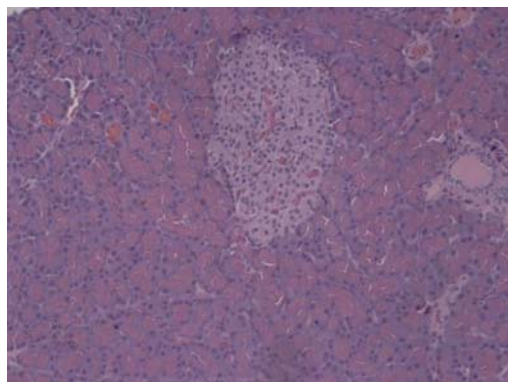


Рис. 4. Срез поджелудочной железы мыши, получавшей исследуемый препарат КЛС-073 в дозе 20 мг/кг в течение 360 дней. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозином.

Таким образом, по результатам исследования был сделан вывод о том, что исследуемый препарат КЛС-073 при длительном (360 дней) применении не оказывает негативного воздействия на щитовидную и поджелудочную железы экспериментальных животных.

Выводы

В ходе данного исследования препарат КЛС-073 вводился на протяжении 12 мес. в потенциально токсических дозах (5 и 10 ВТД). В результате экспери-

мента не было обнаружено негативного влияния исследуемого препарата на поджелудочную и щитовидную железы. При анализе гематологических и биохимических показателей крови животных, получавших КЛС-073, не было выявлено отличий от контрольной группы.

Таким образом, на основании отсутствия токсических эффектов в условиях хронического (12 мес.) токсикологического эксперимента, препарат КЛС-073 следует признать перспективным с точки зрения установленного долгосрочного профиля безопасности.

Список литературы

1. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб. 2012. 48 с.
2. Макаренко И.Е., Авдеева О.И., Ванатиев Г.В., Рыбакова А.В., Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным // Международный вестник ветеринарии. 2013. № 3. С. 78-84.
3. Макаренко И.Е., Фаустова Н.М., Ванатиев Г.В., Уракова И.Н., Пожарицкая О.Н., Макарова М.Н., Макаров В.Г., Шиков А.Н. Оценка эффективности препарата из гонад морских ежей // Фармация. 2015. № 2. С. 47-50.
4. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. - ФГБУ "НЦЭМСП". 2012. Т. 1. 942 с.
5. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: Справочник / Под ред. Макарова В.Г., Макаровой М.Н. – СПб: ООО «Издательство «ЛЕМА». 2013. 116 с.
6. Åhrén B. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? // Current diabetes reports. 2011. № 2. Т. 11. Р. 83-90.
7. Fox D.A., et al. Ta1, a novel 105 KD human T cell activation antigen defined by a monoclonal antibody // The Journal of Immunology. 1984. № 3. Т. 133. Р. 1250-1256.

8. *Gorrell M.D., Gysbers V., McCaughan G.W.* CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes // *Scand. J. Immunol.* 2001;54:249-264.
9. *Makarenko I.E., et al.* Effects of lipid extract of sea urchins gonads in metabolic syndrome animal model // *Planta Medica.* 2013. № 13. Т. 79. P. PB44.
10. *Mentlein R.* Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides // *Regulatory peptides.* 1999. № 1. Т. 85. P. 9-24.
11. *Ohnuma K., et al.* Caveolin-1 triggers T-cell activation via CD26 in association with CARMA1 // *J. Biol. Chemistry.* 2007. № 13. Т. 282. P. 10117-10131.
12. *Ohnuma K., et al.* CD26 up-regulates expression of CD86 on antigen-presenting cells by means of caveolin-1 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004. № 39. Т. 101. P. 14186-14191.
13. *Sato Y., Kamada T., Yamauchi A.* The role of DPP 4 in the preservation of renal function: DPP4 involvement in hemoglobin expression // *J. Endocrinology.* 2014. P. JOE-14-0016.
14. *Shikov A.N., et al.* Composition of fatty oil of sea urchin eggs from Barents Sea // *Planta Medica.* 2011. № 12. Т. 77. P. PH4.
15. *Shikov A.N., et al.* Phospholipids and amino-acid composition of eggs of sea urchin from Barents Sea // *Planta Medica.* 2012. № 11. Т. 78. P. PI8.
16. *Vangoitsenhoven R., Mathieu C., Van der Schueren B.* GLP1 and cancer: friend or foe? // *Endocrine-related cancer.* 2012. № 5. Т. 19. P. F77-F88.
17. FDA. Электронный ресурс: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108770.htm> (дата обращения: 09.2014).

Evaluation of the safety of long-term use of the drug KLS-073 as incretinomimetics

I.E. Makarenko, O.I. Avdeyeva, G.V. Vanatiev, N.M. Faustova,
I.N. Urakova, O.N. Pozharitskaya, M.N. Makarova, V.G. Makarov,
A.N. Shikov

During this work it was studied the influence of the new entretenimiento of natural origin (DPP-4 inhibitor, the drug KLS-073) on basic biochemical parameters for a long period (12 months) of application. The experiment was carried out on outbred mice of both sexes. The introduction of the drug was carried out during 12 months in three doses: higher therapeutic (ITD) (2 mg/kg), 5 ITD (10 mg/kg) and 10 ITD (20 mg/kg). As of the evaluation criteria in the assessment we used overall biochemical and hematological parameters and histological examination of the thyroid and the pancreas over time (the 31st, the 91st, 181st and 361 th days). According to the results, the study showed no differences in biochemical parameters and structure of the thyroid and pancreas glands of intact animals and animals treated with the study drug KLS-073.

Key words: dipeptidylpeptidase 4, incretinomimetics, KLS-073, a complex of gonads of sea urchins, *S. Droebachiensis*.