

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ



Приложение

2015

6-я Международная конференция
«Биологические основы индивидуальной
чувствительности к психотропным средствам»

Материалы конференции

9 – 13 ноября 2015 года

Оздоровительный комплекс «Клязьма»
Мытищинский район, Московская область



ФОЛИУМ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

ного ремоделирования сердца и, следовательно, в дальнейшем уменьшает риск развития хронической сердечной недостаточности. Для подтверждения этого предположения мы в настоящем исследовании оценили отдаленные результаты экспериментальной терапии афобазолом у крыс, перенесших ЭИМ. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах. Животные были рандомизированы на 3 группы: 1 — ложнооперированные крысы (ЛО), 2 — контроль с ЭИМ, 3 — ЭИМ + афобазол. ЭИМ воспроизводили по Селье. При помощи эхокардиографии оценивали состояние внутрисердечной гемодинамики на 2-е, 15-е, 56-е и 98-е сутки после воспроизведения инфаркта миокарда. Афобазол вводили в/б в дозе 15 мг/(кг · сут.) в течение 14 дней. Данные измерений внутрисердечной гемодинамики 2-й и 3-й групп с помощью кластерного анализа *k*-средних были разбиты на 2 подгруппы каждая. Так как подгруппы, в которых наблюдалось наиболее резкое угнетение гемодинамики, были малочисленны (по 2 животных в каждой), то дальнейшему статистическому анализу их не подвергали. Показано, что через 2-е суток после окклюзии коронарной артерии конечно-систолический размер (КСР) во 2-й и 3-й группах, по сравнению с ЛО, был значительно увеличен, а фракция выброса (ФВ) — снижена. В дальнейшем в контроле с ЭИМ в течение всего периода наблюдения отмечалось динамическое увеличение КСР и уменьшение ФВ, в то время как у крыс с ЭИМ, получавших афобазол, КСР был статистически значимо меньше, а ФВ — больше, по сравнению с контрольной группой. Так на 98 сутки во 2-й и 3-й группах КСР был равен $2,84 \pm 0,08$ мм и $2,40 \pm 0,12$ мм ($p = 0,0029$), а ФВ — $62,8 \pm 1,4$ и $76,4 \pm 2,0$ % ($p = 0,0038$), соответственно. Таким образом, краткосрочная экспериментальная терапия афобазолом, проведенная в период с 1-го по 14-й дни от момента воспроизведения ЭИМ, в отдаленном периоде препятствует формированию хронической сердечной недостаточности. Можно полагать, что кардиопротективное действие препарата связано с наличием в спектре его фармакологической активности агонизма к σ_1 -рецепторам, локализованным в миокарде.

Специфика ишемических повреждений головного мозга крыс и церебропротекторных свойств алкалоида Z77 от циркадных ритмов

Суслов Н. И.¹, Зюжков Г. Н.^{1,2}, Лосев Е. А.¹,
Замощина Т. А.², Дыгай А. М.¹

¹ НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга, Томск, Россия

² ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

Разработка высокоселективных противоишемических средств для защиты мозга, обладающих принципиально новыми механизмами действия, в том числе регенеративными свойствами представляется актуальной. При этом особый интерес представляют особенности суточной динамики развития ишемического повреждения, определяющие специфику терапии в зависимости от циркадных ритмов.

Цель исследования. Изучение зависимости течения ишемии головного мозга и эффективности ее фармакотерапии от времени суток, в которые формируется ишемия.

Материалы и методы. Ишемические нарушения вызывались у аутбредных крыс CD полуторной перевязкой сонных артерий с полной перевязкой правой и 50 % ограничением кровотока в левой сонной артерии. В качестве церебропротекторного средства исследовался алкалоид Z77 — модифицированный алкалоид растительного происхождения. О состоянии мозга судили с помощью функциональных и морфологических методов. Механизмы действия препарата оценивали культуральными методами.

Результаты. Ишемия головного мозга вызывала нарушение ориентировочно-исследовательского поведения крыс. При этом существенно более выраженные изменения отмечались у крыс, которым операция по перевязке артерий осуществлялась в ночное время. Указанные изменения имели место на фоне заустевания и спазма сосудов на стороне повреждения, периваскулярного и перичеселлярного отека, а также появления значительного количества нейронов с вакуольной дистрофией. Z77 приводил к восстановлению поведенческих и морфологических показателей. Механизмами действия алкалоида являлось его прямое противо-

ишемическое действие, а также стимуляция нейтральных стволовых клеток паравентрикулярной области головного мозга и выраженное усиление продукции нейротрофических ростовых факторов клетками микроокружения нервной ткани.

Оценка эффективности препаратов различных фармакологических групп в новой экспериментальной модели «синдрома дефицита внимания»

Сухорукова Н. А., Салимов Р. М., Ковалев Г. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», Москва, Россия
e-mail: natalipharm@mail.ru

В современной психофармакологии для оценки эффективности препаратов применяется ряд трансляционных моделей синдрома дефицита внимания (СДВ, ADD) с использованием линий грызунов различного генетического статуса, включающих продолжительное по времени обучение подопытных животных и сложных в экспериментальном исполнении. В тесте «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» в общей популяции самцов мышей аутбредной линии CD-1 были обнаружены два фенотипа, различающихся по величинам предложенного индекса внимания к объектам ED-ratio. Грызуны подтипа ED-low, характеризующиеся дефицитом внимания к объектам в рукавах лабиринта, обладали меньшими значениями ED-ratio по сравнению с животными подтипа ED-high. При изучении поведенческих эффектов исследуемых препаратов было установлено их разнонаправленное влияние на субпопуляции подопытных грызунов. Пирацетам (200 мг/кг в день, в течение 5 дней) улучшал внимание к обогащающим объектам среды у мышей с исходным дефицитом, и не влиял на данный показатель у мышей подтипа ED-high. Фенотропил (100 мг/кг в день, в течение 5 дней) аналогично улучшал внимание у мышей ED-low, но вызывал обратный эффект у мышей с противоположным фенотипом. При этом фенотропил в обеих субпопуляциях мышей усиливал двигательную активность, тогда как пирацетам не изменял её. Производное адамантана ладастен (50 мг/кг в день, в течение 3 дней) также улучшал степень внимания у дефицитарных мышей, однако, приводил к ухудшению этого показателя в группе «внимательных». Введение мемантина в дозах 1 и 10 мг/кг в течение 3 дней приводило к уменьшению показателей индекса ED-ratio у животных ED-high. Циклантан (10 мг/кг, в течение 3 дней), адамантан АДК-638, демонстрировал антиоотропный эффект и снижал индекс ED-ratio у фенотипа ED-high, наряду с положительным влиянием на показатель внимания у грызунов ED-low. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о практической значимости использования данной поведенческой модели в качестве экспресс-теста в поиске и оценке средств для коррекции синдрома дефицита внимания.

Фармакогенетика в клинической практике: головокружение от успехов прошло

Сычев Д. А.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия
e-mail: dimasychev@mail.ru

Как известно предметом изучения клинической фармакогенетики являются генетические особенности пациентов, влияющие на фармакологический ответ — профиль эффективности и безопасности лекарственного средства. Эти генетические особенности представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующие продукты, которые участвуют в фармакокинетике (ферменты биотрансформации лекарств — изоферменты цитохрома P-450, ферменты II фазы, а также транспортеры — Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов и т.д.) или в фармакодинамике (молекулы-мишени, «компоненты» систем вторичных посредников передачи сигналов, «компоненты» систем, задействованных в патогенезе заболеваний, при которых применяются лекарства). Именно определение полиморфизмов этих генов является сутью фармакогенетического тестирования, которое в настоящее время используется для прогнозирования фармакологического ответа (включая развитие неблагоприятных побочных реакций или резистентности к лечению) для