

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЖИВОТНЫХ

О. И. АВДЕЕВА¹ ✉, М.Н. МАКАРОВА¹, В.Г. МАКАРОВ¹

¹ЗАО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»», Санкт-Петербург, Россия

THE EXPERIENCE OF STUDYING THE GENERAL TOXICAL PROPERTIES OF ANTIPSYCHOTIC MEANS ON VARIOUS ANIMAL SPECIES

O.I. AVDEEVA¹ ✉, M.N. MAKAROVA¹, V.G. MAKAROV¹

¹ZAO «NPO “PHARMACY HOUSE”», Saint-Petersburg, Russia

Введение

Начальным этапом испытаний новых фармакологических веществ являются доклинические исследования, проводимые на животных. В отличие от многих органов и систем, головной мозг человека и различных видов животных имеет существенные различия. Так, площадь коры человеческого мозга в среднем равна 2250 см², а у лошади – только 350 см². У низших же животных, например, у рыб, лягушек и даже у некоторых млекопитающих (грызуны, зайцеобразные), борозды и извилины, увеличивающие поверхность мозга, совершенно отсутствуют. Эти особенности должны учитываться при доклиническом изучении антипсихотических средств. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что эндогенные психические болезни полностью отсутствуют у животных.

Цель исследования

Сравнительное изучение токсичности атипичного нейролептика клозапина при многократном

введении на 3 видах лабораторных животных (крысы, кролики, карликовые свиньи), а также оценка различных режимов дозирования тестируемого объекта.

Материалы и методы

Биологическими моделями послужили аутбредные крысы, новозеландские кролики и карликовые свиньи. В исследовании были использованы следующие дозы исследуемого объекта: для крыс – 0,5, 1 и 2,5 ВТД (высшая терапевтическая доза), для кроликов – 0,8, 1,6 и 3,2 ВТД, для карликовых свиней – 1,5 и 3 ВТД. Расчёт доз проводили на основании ВТД для человека с использованием межвидовых коэффициентов пересчёта доз человек/животное.

Результаты

Полную картину эффектов антипсихотических средств наблюдали у более высокоорганизованных животных (карликовых свиней). Кролики за-

Цитирование: Авдеева О.И., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Опыт изучения общетоксических свойств антипсихотических средств на различных видах животных. *Russian Scientist*. 2017. т.1 №2:4-5

Citing: Avdeeva OI, Makarova MN, Makarov VG. The experience of studying the general toxic properties of antipsychotic means on various animal species. *Russian Scientist*. 2017. v.1 №2: 4-5

✉ avdeeva.oi@doclinika.ru

Материал прошёл одностороннее слепое рецензирование.

The manuscript took a single-blind peer review.

рекомендовали себя, как наиболее бедно реагирующий биологический объект на введение антипсихотиков, в основном их реакция заключалась в выраженном угнетении поведения и вегетативных реакциях, что значительно повышало долю погибших животных. У крыс была отмечена парадоксальная реакция на введение антипсихотиков: через 30-60 дней введения животные становились возбужденными, агрессивными. Выявленный эффект, возможно, связан с быстрым увеличением плотности дофаминовых рецепторов.

Был установлен оптимальный режим дозирования антипсихотических средств в доклинических исследованиях - метод эскалации доз, который наиболее близок к клиническому применению у человека. Суть метода заключается в постепенном увеличении экспериментальной дозы на 1-й, 3-й, 5-й дни 7-мидневного цикла, причём начальную дозу ВТД/3,2 вводили 7 дней. Величина шага

была выбрана на основании протокола OECD 425 и составила ВТД/3,2. Условием перехода к следующей дозе являлось отсутствие выраженных токсических эффектов, при этом за токсические эффекты не принимали фармакологическую активность препарата, если общее состояние животных нормализовалось в течение суток.

В эксперименте было доказано, что использование межвидовых коэффициентов пересчёта доз при изучении антипсихотических средств приводит к получению ложной информации о токсичности тестируемых объектов.

Выводы

Для доклинических исследований антипсихотических средств оптимальным биологическим объектом являются карликовые свиньи, режим дозирования – метод эскалации доз.