

значимо и сопоставимо снижая частоту urgentных позывов и эпизодов недержания мочи.

2. Ключевым различием между препаратами является профиль переносимости: солифенацин ассоциирован с антихолинергическими эффектами (сухость во рту, запоры), в то время как мирабегрон может вызывать незначительные и транзиторные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

3. Выбор между препаратами в клинической практике должен быть индивидуальным и основываться на переносимости, наличии сопутствующих заболеваний (особенно кардиологических, когнитивных, глаукомы, риска задержки мочи) и предпочтениях пациента, что позволяет персонализировать терапию и повысить приверженность лечению.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Бетмига (мирабегрон). Регистрационное удостоверение П N 016201/01.
2. CUA guideline on adult overactive bladder / J. Corcos, M. Przydacz, L. Campeau [et al.] // *Can Urol Assoc J* – 2017. – Vol. 11, iss. 5 – E142-E73. – doi: 10.5489/cuaj.4586.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Везикар (солифенацина сукцинат). Регистрационное удостоверение П N013564/01.
4. Bladder antimuscarinics and cognitive decline in elderly patients / D.C. Moda, E. L. Abner, Q. Wu, G. A. Jicha // *Alzheimers Dement (N Y)*. – 2017. – Vol. 3, iss. 1. – P. 139-148. – doi: 10.1016/j.trci.2017.01.003.
5. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder / J. Wang [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2019. – Vol. 38, iss. 1. – P. 22-30.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МЕТОДИЧЕСКОЙ БАЗЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПРОКОГНИТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Кравченко Е. В.^{1,2}, Бизунок Н. А.²

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси

²Белорусский государственный медицинский университет

Минск, Республика Беларусь

Актуальность. По данным ВОЗ нарушениями психического здоровья страдают более 1 миллиарда человек в мире. Ожидается, что к 2030 году расходы на лечение психических заболеваний превысят 6 трлн долларов в год. Актуален поиск новых методологических подходов к разработке лекарственных средств (ЛС) для терапии пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, которые гарантировали бы надежность

результатов и эффективность разрабатываемых препаратов, поскольку существующие многочисленные модели экспериментальных исследований не всегда удовлетворяют предъявляемым требованиям с позиций валидности.

Цель – систематизировать сведения об оригинальных методах моделирования когнитивных нарушений, десинхроноза и поведенческого фенотипирования лабораторных грызунов, использованных авторами в экспериментах при разработке ЛС и биологически активных добавок (БАД).

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на половозрелых аутбредных крысах-самцах Wistar (n=90), половозрелых инбредных крысах-самцах SHR (n=12) и неполовозрелых крысах-самцах SHR (n=41), аутбредных мышах-самцах (n=250). В исследованиях использовали субстанции квинпирол (КВ, агонист дофаминовых рецепторов D2/D3 типа) и МК-801 (дизоциллин – неконкурентный антагонист ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих N-метил-D-аспартат) фирмы «Sigma Aldrich», США. КВ (сер. номер 0000137553) назначали однократно п/к крысам в дозе 0,5 мг/кг; МК-801 (сер. номер 078K4606) вводили внутривенно крысам в дозе 0,5 мг/кг. Результаты проведенных исследований обрабатывали, используя компьютерные программы Statistica 6.0, Biostat 4.03, Cosinor 2.5 for Excel. При определении уровня статистической значимости различий в вариационных рядах использовали методы непараметрической статистики: критерии Манна–Уитни, Уилкоксона, Крускала–Уоллиса или Фридмана с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений.

Результаты. Предложены методики, позволяющие моделировать мнестические нарушения в тесте габитуации с применением фармакологических анализаторов, вызывающих дисфункцию глутамат- и дофаминергических нейротрансмиттерных систем; когнитивные нарушения в экспериментах на инбредных крысах SHR (ювенильных и половозрелых – после ДПФС); десинхроноз (после TST). Разработаны оригинальные методы стратифицированной рандомизации по уровню тревожности и рангу в зоосоциальной иерархии. Данные о проведении экспериментов и примеры практического применения при доклинических фармакологических исследованиях ЛС «Рациум», «Ноопепт», БАД «Ментум», «Ноотрицин» и ряде других научно-исследовательских работ приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Оригинальные методы моделирования когнитивных нарушений, десинхроноза и поведенческого фенотипирования лабораторных грызунов

Разработанные подходы	Методика	Применение
<i>Модели когнитивной патологии</i>		
I Мнестические нарушения в тесте габитуации, моделирующие локальную дисфункцию глутамат-	а) Однократное введение агониста дофаминовых рецепторов D2/D3 типа КВ в дозе 0,5 мг/кг, подкожно, с последующей автоматической регистрацией поведения крыс Wistar в условиях	а) разрабатывается субстанция и ГЛФ соли лития (анти-психотическое средство). Рег. № НИР 20221387 б) зарегистрировано и реализуется ЛС « Рациум »

Разработанные подходы	Методика	Применение
и дофаминергической нейротрансмиттерных систем	двукратной экспозиции (по 3 мин) в многоканальном актометре. КВ вводят перед первым сеансом актометрии. б) Однократное введения МК-801 – антагониста NMDA рецепторов (0,5 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) крысам Wistar в условиях трехкратной актометрии (по 3 мин). МК-801 вводят перед вторым сеансом актометрии	(ГП «Академфарм»), № рег. удостоверения 19.05.2209 Методики (1а, 1б) и результаты изложены в отчетах о НИР, включенных в регистрационные досье в УП «ЦЭИЗ»
2. Использование спонтанно гипертензивных крыс SHR в качестве животной модели в тесте экстраполяционного избавления (ТЭИ) и в тесте габитуации; применение в качестве аггравирующих факторов возраста (4-6 нед.) и депривации парадоксальной фазы сна (ДПФС)	а) Изучение габитуации на ювенильных крысах SHR в условиях двукратной экспозиции (по 3 мин) в многоканальном актометре. б) Проведение ТЭИ на половозрелых крысах SHR, подвергшихся ДПФС в) проведение теста габитуации на половозрелых крысах SHR после ДПФС с двукратной высадкой (на 3 мин) в камеры актометра	а) разработка БАД « Ноотрицин » (ГП «Академ-фарм»), результаты использованы в ТУ ВУ 500043647. 013-2010 б) «Фармацевтическая композиция с антиоксидантным и ноотропным действием»: пат. 15604, Республика Беларусь (эмоксипин и липоевая кислота) в) «Средство для профилактики и лечения диссомний и десинхронозов»: пат. 14451. Республика Беларусь (Pro-Leu)
3. Депривация социальных контактов мышей до тестирования при изучении габитуации в условиях групповой высадки мышей	Высадка группой по 10 животных. Модификация теста состоит в том, что в эксперимент включаются грызуны, ранее не вступавшие в тесные зоосоциальные контакты. Происходит привыкание грызунов не только к окружающей обстановке, но и друг к другу, что усиливает габитуацию	Разработка ЛС « Ноопепт » (МНН – омберацетам). Рег. удостоверение ЛС-001577. Результаты изложены в отчетах о НИР, включенных в регистрационные досье в РФ
<i>Модель десинхроноза (дизритмии, сопровождаются когнитивными нарушениями)</i>		
4. Использование Tail Suspension Test в качестве стрессорного воздействия, провоцирующего десинхроноз	Десинхроноз вызван стрессом в Tail Suspension Test (TST) – однократным подвешиванием за хвост мыши на 6 минут в установке «Kinder Scientific». Company LLC», США (или в аналогичной) за 120 мин до актометрии. Запись хронограммы проводят при индивидуальном размещении мышей в условиях с низкой стрессогенностью	а) разработка БАД « Ментум » (ГП «Академ-фарм»), результаты использованы в ТУ ВУ 70.06.01.003.Е.001232.02.15и патенте «Фитокомпозиция на основе валерианы: пат. 15029, Респ. Беларусь. б) «Средство для профилактики и лечения диссомний и десинхронозов»: пат. 14451.Респ. Беларусь (Pro-Leu)

Разработанные подходы	Методика	Применение
<i>Метод стратифицированной рандомизации</i>		
<p>5. Использование стратифицированной рандомизации по уровню эмоционально-поведенческой реактивности (уровень тревожности и ранг в зоосоциальной иерархии) при проведении широкого круга исследований при разработке прокогнитивных ЛС</p>	<p>а) Деление крыс на особей с высоким (ВУТ) и низким уровнем тревожности (НУТ) по частоте выхода в центральный квадрат актометра «Универсал 22-32» (Респ. Беларусь). Крысы с ВУТ уступают животным с НУТ по способности к обучению.</p> <p>б) Деление мышей на доминантных и субмиссивных в тесте «резиденты-интродер» (помещают «интродера» в домашнюю клетку к 10 «резидентам»). У доминантных особей показатели статистически значимо превышают таковые у субмиссивных по уровню тревожности в тесте Vogel, числу иммобилизаций в TST, значениям амплитуды циркадного ритма (признак тревожности), по физической работоспособности.</p>	<p>Внедрено при выполнении работ по изучению субстанций фармакологически активных олигопептидов в рамках заданий НИР 5.21 (2019-2020) рег. № НИР 20190979; НИР1 2.3.7 (2021-2025) (рег. № НИОКТР 20210567) и др.</p>

Выводы. Разработанные оригинальные методики являются универсальными, легко воспроизводимыми, удовлетворяют современным требованиям с позиций валидности, повышают надежность и эффективность доклинических фармакологических исследований ЛС.

Литература

1. Современные методы изучения поведения грызунов в модельных биомедицинских исследованиях (обзор проблемы) / В. И. Беляков, Д. С. Громова, Н. Р. Попова, Ю. В. Мякишева // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, № 4 (21). – С. 13-22. – doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_04_1.
2. Немец, В. В. Стресс и стратегии поведения / В. В. Немец, Е. П. Виноградова // Национальный психологический журнал. – 2017. – № 2 (26). – С. 59-72. – doi: 10.11621/npj.2017.0207.
3. Löscher, W. Of Mice and Men: The Inter-individual Variability of the Brain's Response to Drugs / W. Löscher // eNeuro. – 2024. – Vol. 11, № 2. – Art. ENEURO.0518-23.2024. – doi: 10.1523/ENEURO.0518-23.2024.