



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60224

(13) A

(51) 7 A61B5/0484

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ФОРМУВАННЯ ЕКВІВАЛЕНТА ПСИХОТИЧНОГО СТАНУ ТВАРИН

1

2

(21) 2003043449

(22) 16 04 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Дроздов Олексій Леонідович, Кушнір Анатолій
Миколайович, Макарчук Олександр Степанович(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ(57) Спосіб формування еквівалента психотичного
стану у тварин, що містить ініціацію розладів нер-

вової діяльності шляхом введення психотропного
препарату з заданим інтервалом часу, який **відрі-**
зняється тим, що як психотропний препарат вико-ристовують сиднокарб - похідне сиднониміну, який
перед формуванням еквівалента психотичного
стану розчиняють у 1% крохмальному слизу у
співвідношенні 1:40 відповідно, а ініціацію розладів
нервової діяльності здійснюють шляхом введення
2-50 мг/кг цієї суспензії до шлунка, протягом 14 діб
з інтервалом у 6-8 годин

Винахід відноситься до медицини, а саме до
визначення, виміру або реєстрації для діагностич-
них цілей, здебільшого з викликом відповідної реа-
кції, і може бути використаний в експерименталь-
ній медицині, теоретичній психології та у пошуках
антипсихотичних лікарських засобів

Відомий спосіб формування еквіваленту пси-
хотичного стану у тварин, що містить ініціацію
розладів нервової діяльності шляхом введення
психотропного препарату з заданим інтервалом
часу, а саме, апоморфіну гідрохлориду, як похід-
ного морфіну [1]

Еквівалент «апоморфінової стереотипії», що
досягається при здійсненні згаданого способу,
характеризується близькістю нейрохімічних меха-
нізмів, включаючи й специфічну активацію ауторе-
цепторів дофамінергічних нейронів та їх постсина-
птичних дофамінових рецепторів низки структур
головного мозку, з механізмами розладів психічної
діяльності людини під час деяких психозів [2]

Хоча наданому об'єкту властива простота ви-
конання, використання апоморфіна гідрохлориду,
обмежує термін впливу на центральну нервову
систему [3], внаслідок швидкого розчинення та
руйнування в шлунку. Перш за все, це зумовлене,
його фармакологічними та фізико-хімічними влас-
тивостями, апоморфіна гідрохлорид являє собою
нестійку, особливо у розчинах, сполуку, що вису-
ває особливі вимоги до умов його зберігання та
використання

Апоморфін гідрохлориду у наш час практично
не виготовляють, що створює додаткові незручно-
сті в здійсненні способу

В основу винаходу поставлено задачу, розро-
бити такий спосіб формування еквіваленту психо-
тичного стану у тварин, який, внаслідок впливу на
норадренергічні структури мозку та використання
засобу з достатньо високою фармакологічною ак-
тивністю, забезпечує підвищення терміну впливу
на центральну нервову систему при використанні

Вищезазначений технічний результат при
здійсненні винаходу досягається тим, що, у відо-
мому способі формування еквіваленту психотич-
ного стану у тварин, що містить ініціацію розладів
нервової діяльності шляхом введення психотроп-
ного препарату з заданим інтервалом часу, який
відрізняється тим, що як психотропний препарат
використовують сиднокарб - похідне сиднониміну,
який перед формуванням еквіваленту психотично-
го стану розчиняють у 1% крохмалевому слизі, у
співвідношенні 1:40, відповідно, а ініціацію розла-
дів нервової діяльності здійснюють шляхом вве-
дення 2-50 мг/кг цієї суспензії до шлунка, на протя-
зі 14 діб з інтервалом у 6-8 годин

Сиднокарб належить до основних клінічно
живаних психотропних речовин і раніш для фор-
мування еквіваленту психотичного стану тварин не
застосовувався. За власною хімічною будовою -
подібний фенаміну, як психомоторному стимуля-
тору з групи фенілалкіламінів. Від останнього сид-
нокарб відрізняється меншою токсичністю, актив-
ністю стимулюючого впливу на центральну
нервову систему та зниженою периферичною
симпатоміметичною дією, що сприяє підвищенню
терміну впливу на центральну нервову систему.
До того ж, сиднокарб здатний зменшувати побічні

(13) A

(11) 60224

(19) UA

ефекти, які спричинені використанням психотропних засобів пригнічуючого типу дії, зокрема бензодіазепінами [4]

За нейрохімічним впливом на центральну нервову систему сиднокарб відрізняється як від апоморфіну, так і від фенаміну. Експериментальні дані свідчать про активність його впливу на норадренергічні структури мозку, у той час як фенамін, а особливо апоморфін, відзначаються потужним дофамінергічним впливом, що істотно сприяє посиленню технічного результату.

Отже, сиднокарб у тому вигляді, що наданий у формулі винаходу, забезпечує ініціацію психотичного еквіваленту, підтримує або підсилює психопатологічні порушення діяльності центральної нервової системи, з досягненням заявленого технічного результату, що полягає в підвищенні терміну впливу на центральну нервову систему, наприклад у 3-4 рази.

Введення сиднокарбу, у вигляді суспензії на 1% крохмальному слизу, пролонгує психотропну дію, завдяки подовженню часу його розчинення і всмоктування в шлунку. Дозовий режим введення суспензії, а саме по 2-50 мг/кг на протязі 14 діб з інтервалом у 6-8 годин, як і концентрація сиднокарбу у крохмальному слизу вважаються оптимальними для отримання максимального ефекту. Зменшення наданих параметрів, разом із скороченням терміну впливу, знижує інтенсивність впливу на структури мозку, а завищення - стає чинником занадто високої подразливості тварини та її психопатологічної симптоматики [6].

Крім того сиднокарб добре зберігається, у тому числі і в розчинах, належить до достатньо виробляємих промисловістю фармакологічних препаратів.

Від так, сукупність ознак винаходу є суттєвою, бо має причинно-слідчий зв'язок з очікуваним технічним результатом. Крім того, наведені твердження інформують про те, що епоси формування еквіваленту психотичного стану у тварин відповідає критерію винаходу «новизна», бо явним чином не впливає з рівня техніки, який був встановлений заявником, а відсутність в ньому еквівалентних засобів впливу на досягнення технічного результату з боку окремих ознак, що визнані суттєвими, дозволяє дійти до висновку про відповідність заявленого рішення задачі умови «винахідницький рівень».

Відомості, що підтверджують можливість здійснення заявленого об'єкта з досягненням вищезазначеного технічного результату полягають в наступному.

Для здійснення способу залучають дорослих білих щурів, переважно самців лінії Вістар. Перед ініціацією психотичного еквіваленту на 1 % крохмальному слизу виготовляють сиднокарбову суспензію шляхом змішування компонентів у співвідношенні 1:40. Як вже підкреслено, зміна кількості сиднокарбу у суспензії - недоцільна. Психотичний еквівалент ініціюють шляхом внутрішньо шлункового введення отриманої суспензії кризь зонд. Для одноразового впливу її вводять по 2-50 мг/кг протягом 14 діб, з інтервалом у 6-8 годин. Здійснення

способу у наданому вигляді дозволяє пролонгувати вплив на центральну нервову систему у 3-4 рази по відношенню до прототипу.

Приклад. Для перевірки вищезазначеного технічного результату було поставлено експеримент.

У групі дорослих білих щурів (самців) лінії Вістар психотичний еквівалент ініціювали шляхом введення сиднокарбової суспензії до шлунка, по 25 мг/кг на протязі 14 діб, з інтервалом у 7 годин. До отримання еквіваленту психотичного стану, суспензію виготовляли заздалегідь шляхом змішування сиднокарбу з 1% крохмальним слизом, у співвідношенні їх масових частин 1:40, відповідно. Стан центральної нервової системи у вихідному періоді та на 3-й, 7-й та 14-й добі курсового введення сиднокарбу досліджували за основними показниками поведінкової активності, в т.ч. горизонтальної та вертикальної рухової активності, тривалості грумінгу, кількості болюсів дефекації, обстежених норок, вимірювали рівень агресивності тварин, спостерігаючи зміни порогу електрошкірного подразнення, яке викликало ознаки агресивної поведінки досліджуємої пари тварин. Вплив підгострого введення сиднокарбу на показники поведінкової активності білих щурів у порівнянні з вихідним фоном ($p < 0,05$) надані у таблиці №1.

Отримані результати свідчать про те, що курсове внутрішньо шлункове введення сиднокарбової суспензії на протязі 14 діб у сумарній добовій дозі 25 мг/кг призводить до розвитку комплексу істотних порушень діяльності центральної нервової системи досліджуваних тварин зі зміною поведінкової активності та підвищенням ступеню агресивності, що за сукупністю поведінкових ознак, основними нейрохімічними та патогенетичними механізмами являють зформовану модель психотичного стану в умовах експерименту. При цьому, порівняння винаходу з прототипом дозволило встановити підвищення терміну впливу сиднокарбової суспензії на центральну нервову систему майже у 3-4 рази.

Тож, заявлений об'єкт в умовах експериментальної медицини, теоретичної психології та у пошуках антипсихотичних фармакопрепаратів спроможний до формування моделі психотичного стану, яка за сукупністю поведінкових ознак та спільністю основних патогенетичних механізмів еквівалентна тяжким порушенням психічної діяльності людини. Технічний результат, що досягається при використанні винаходу, зв'язаний з пролонгацією впливу на норадренергічні структури мозку центральної нервової системи, переважно за рахунок використання сиднокарбу у вигляді суспензії, що забезпечує більш тривалий фармакологічний ефект. Спосіб сприяє подальшому використанню тварин, що набули стійкого еквіваленту психотичного стану в експериментальних дослідженнях під час оцінки нових психотропних засобів, зокрема нейролептиків, транквілізаторів, антидепресантів, що дозволяє вважати його ощадливим.

Отже, розроблене рішення задачі відповідає умови «промислово придатність», що дозволяє кваліфікувати його винаходом України.

Таблиця 1

№ п/п	Серії дослідів (число щурів)	Статистичні показники	Горизонтальна рухова активність		Вертикальна рухова активність		Тривалість грумінгу (сек)		Кількість болюсів дефекації		Кількість Обстежених норок		Поріг електростійкого подразнення
			A) ₁	B) ₂	A) ₁	B) ₂	A) ₁	B) ₂	A) ₁	B) ₂	A) ₁	B) ₂	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	Вихідний фон	M	14,96	1,8	1,43	64,2	12,00	19,6	2,05	42,9	2,86	21,4	39,35
		± m	1,35		0,41		1,81		0,29		0,35		1,30
2	3 доба	M	29,56*	0	1,00	58,3	7,98	47,9	1,96	37,5	2,06	41,7	33,33*
		± m	3,07		0,24		1,70		0,31		0,39		1,60
3	7 доба	M	32,58*	0	0,50	70,8	9,25	37,5	2,04	45,8	4,50	16,6	31,69*
		± m	3,84		0,22		2,58		0,45		0,81		2,15
4	14 доба	M	57,96	0	1,36	59,1	1,00*	90,9*	2,77	18,2	4,27	27,3	30,44*
		± m	5,21		0,56		0,72		0,44		1,04		1,02

Джерела інформації

1 Морозов Г В , Панченко Л Ф , Анохина И П и др Влияние апоморфина на опиатные рецепторы головного мозга крыс // Бюл эксп биол и мед -1980 -№ 9 - С 566-568

2 Адамсоо А М , Васар Э Э Действие апоморфина у больных шизофренией, в кн Механизм действия психотропных веществ -Тарту,

1982 - С 65-71

3 Машковский М Д Лекарственные средства в 2 т Т 1 -М 2000 -С 124-125

4 Валуева Л П , Тожанова Н М Коррекция сиднокарбом побочного действия транквилизаторов бензодиазепинового ряда // Журн неврол и психиатр - 1982 - № 8 -С 1212-1217