



**СПХФУ**  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ХИМИКО-  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

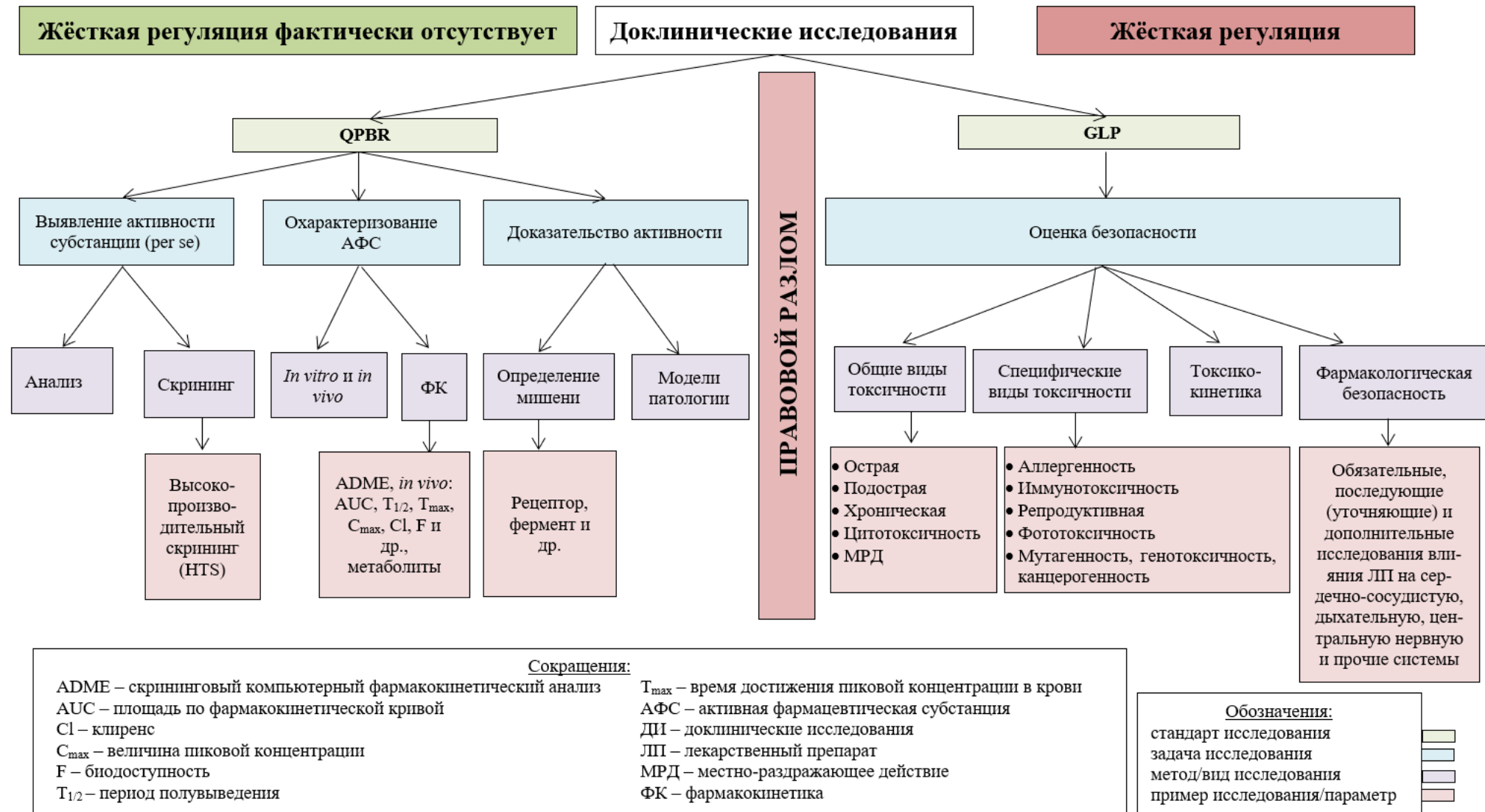
# Регламентирование исследований фармакодинамики (модель, эффект, механизм действия)

**Ивкин Дмитрий Юрьевич**

Начальник центра экспериментальной фармакологии, доцент кафедры фармакологии и  
клинической фармакологии, к.б.н., доцент

**Санкт-Петербург**  
**01 июля 2022**

# Проблема: правовой разлом регуляции ДИ

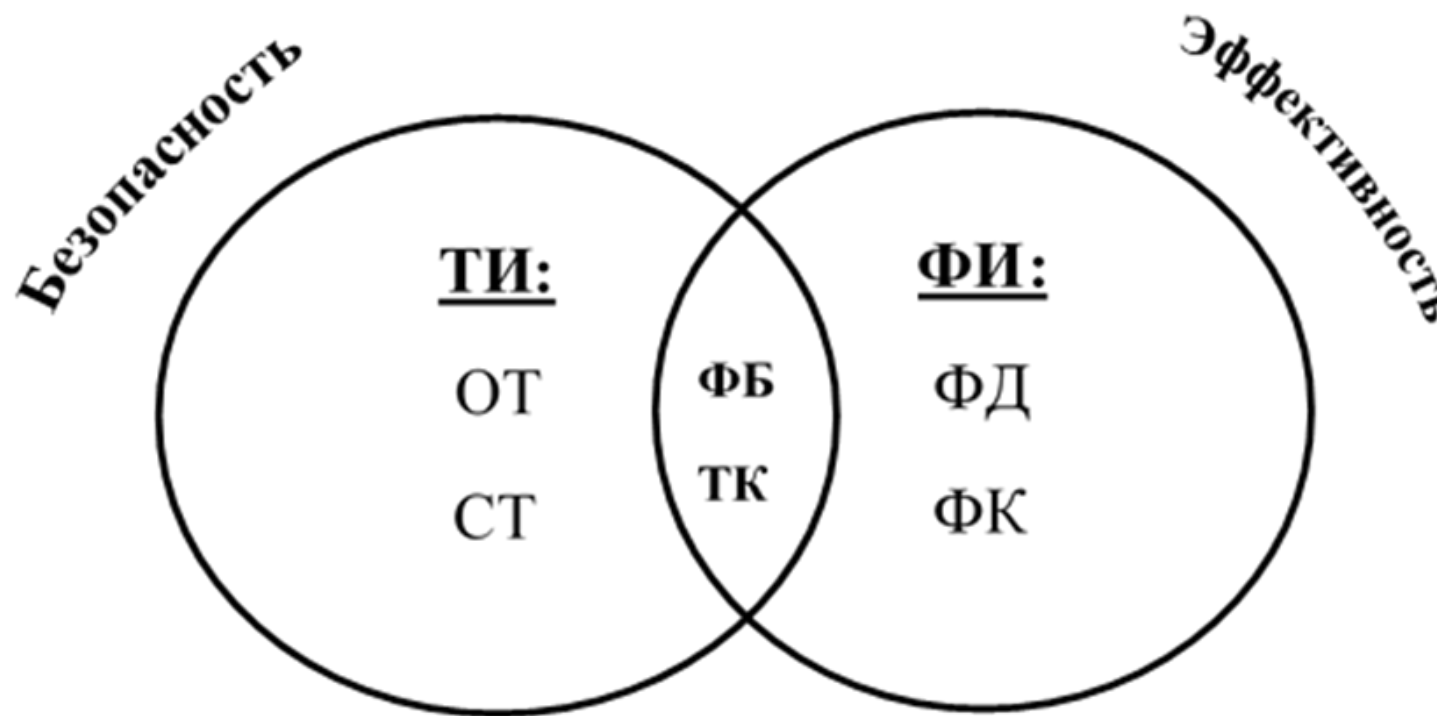


**СЛЕДСТВИЕМ ПРАВОВОГО РАЗЛОМА ЯВЛЯЕТСЯ «ДОЛИНА СМЕРТИ» ЛС**

## Аспекты качества, регулируемые руководством по качественной практике базовых биомедицинских исследований



# Разделение ДИ на токсикологические и фармакологические



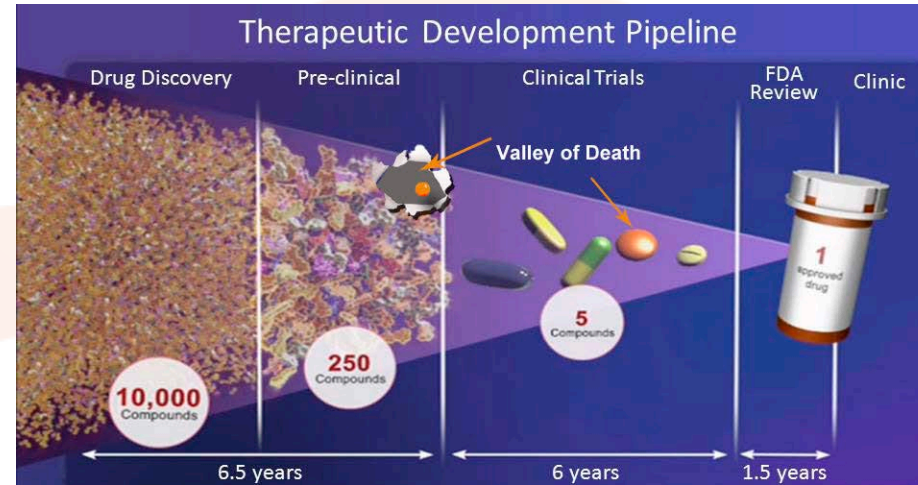
Примечания.

ТИ – токсикологические исследования, ОТ – общая токсичность, СТ – специфическая токсичность,

**ФБ – фармакологическая безопасность, ТК – токсикокинетика, ФИ – фармакологические исследования,**

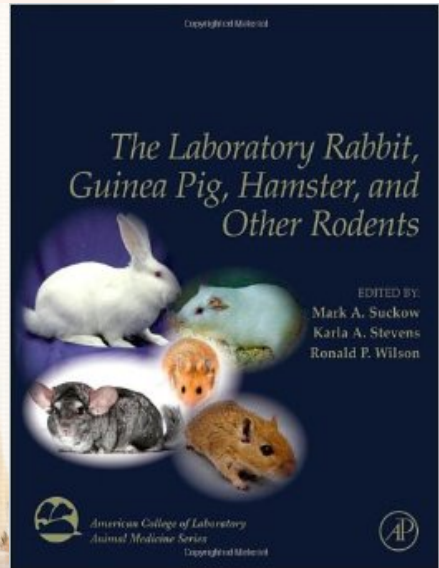
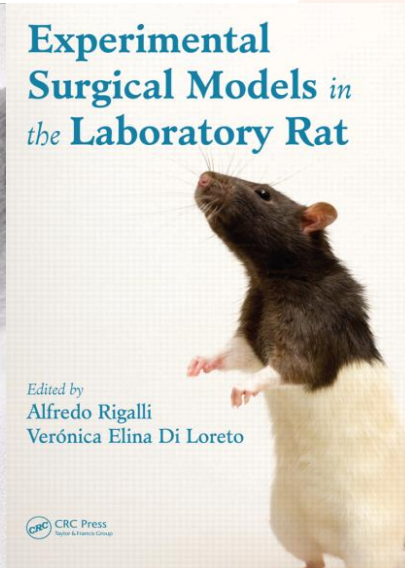
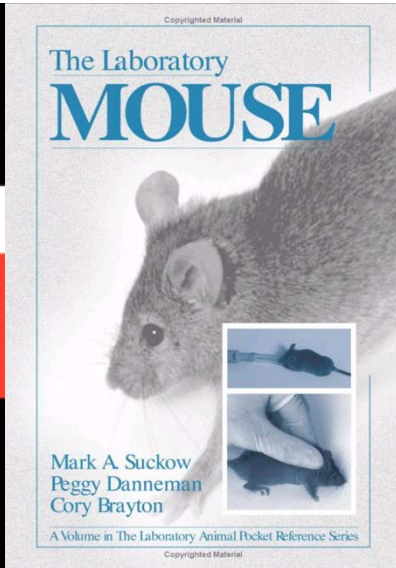
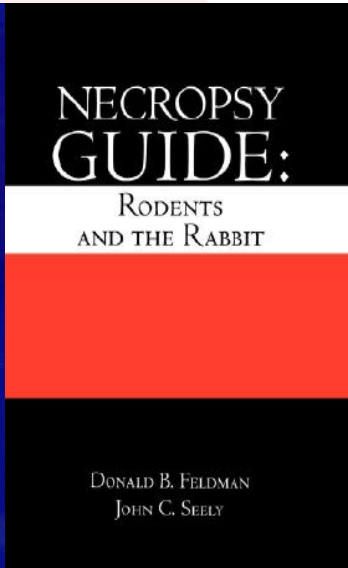
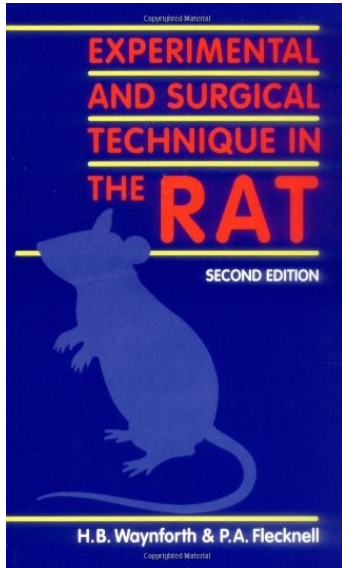
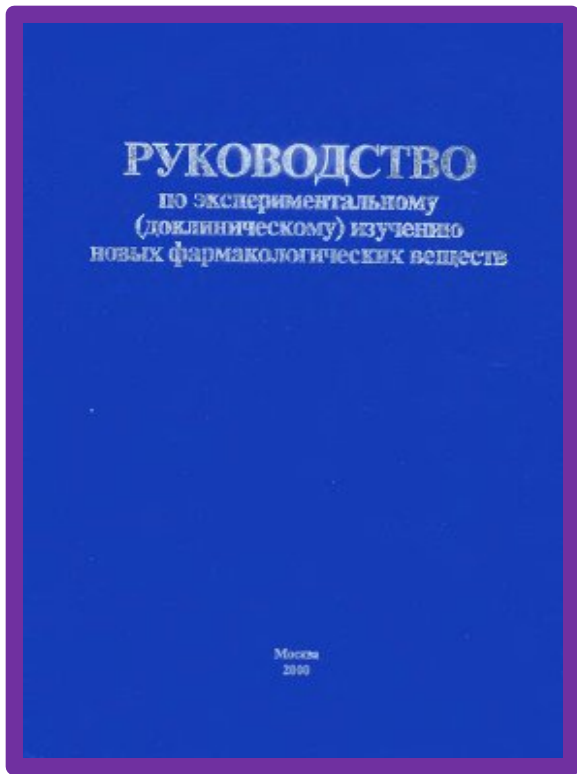
ФД – фармакодинамика, ФК – фармакокинетика.

# Проблемы перехода от ДКИ к КИ



## Суть проблемы «долины смерти»

ДКИ	1 фаза КИ	2-3 фаза КИ	4 фаза КИ	Постмаркетинговое существование ЛП
Животные	Здоровые добровольцы	Пациенты	Все пациенты	Общество
Трансляция результатов	→	→	→	→
Трансляция из фундаментальной науки в клиническую практику				
«Долина смерти»				



# Материалы и методы (эффективность)

## Модель ПИ ХСН у крыс (перманентное лигирование левой коронарной артерии)

Биомедицина • № 3, 2013, С. 41–48

### Adaptation mechanisms of protection pulp exposure in rats: the issue of biomodeling of acute and chronic pulpitis

A. Gadzhiyev, A.V. Volkov, I.I. Bobichenko, E.K. Krechina, G.D. Kapanadze, N.V. Stankova

In laboratory rats were autopsied pulp chamber front incisors. Observation for 30 days revealed a number of adaptive mechanisms in the pulp cutters that allow it to exist in fact in the form of chronic wounds, which can not affect the current process alterations, inflammation and regeneration, and, in turn, on the adequacy of the results at biomodeling chronic and acute pulpitis in rodents.

**Key words:** pulpitis, modeling, laboratory animals.

### Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности

А.А. Казаченко<sup>1</sup>, С.В. Оковитый<sup>2</sup>, А.Н. Куликов<sup>1</sup>, Д.Ю. Ивкин<sup>2</sup>, Е.Б. Шустов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> – Химико-фармацевтическая академия МЗ РФ, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская обл.

Биомедицина • № 3, 2014, С. 32–48



РЕЛЕВАНТНОЕ И АЛЬТЕРНАТИВНОЕ  
БИМОДЕЛИРОВАНИЕ

### Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки

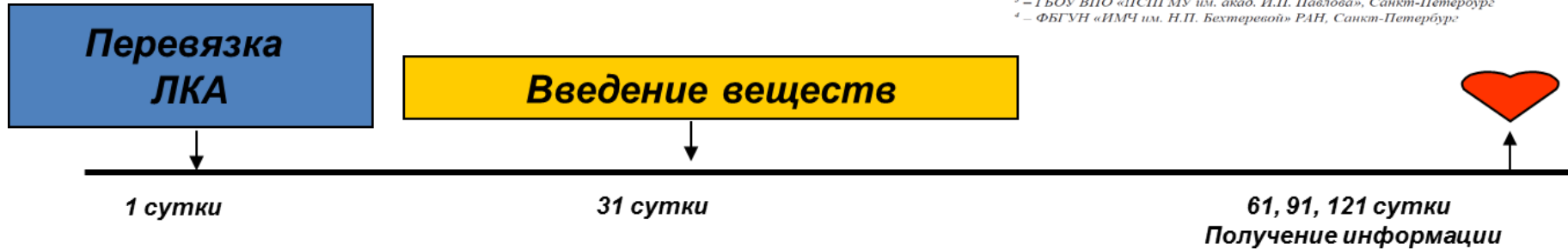
А.А. Карпов<sup>1,3</sup>, Д.Ю. Ивкин<sup>1,2</sup>, А.В. Драчева<sup>3</sup>, Н.И. Питухина<sup>2</sup>, Ю.К. Успенская<sup>3</sup>, Д.Д. Ваулина<sup>4</sup>, И.С. Усков<sup>1</sup>, Ш.Д. Эйвазова<sup>3</sup>, С.М. Минасян<sup>1,3</sup>, Т.Д. Власов<sup>3</sup>, А.В. Бурякина<sup>2</sup>, М.М. Галагудза<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО СПХФА МЗ РФ, Санкт-Петербург

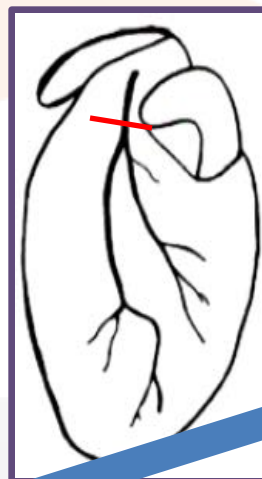
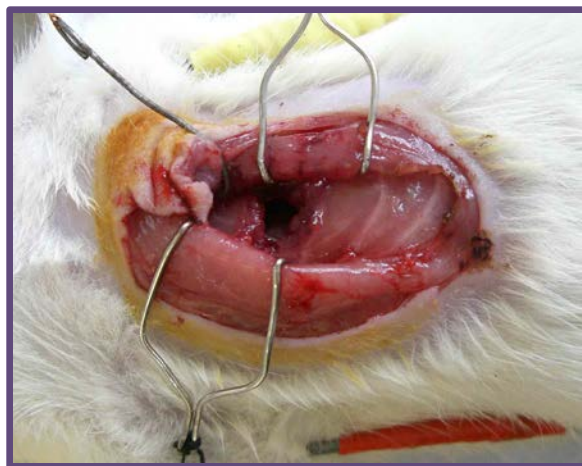
<sup>3</sup> – ГБОУ ВПО «ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

<sup>4</sup> – ФБГУН «ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург

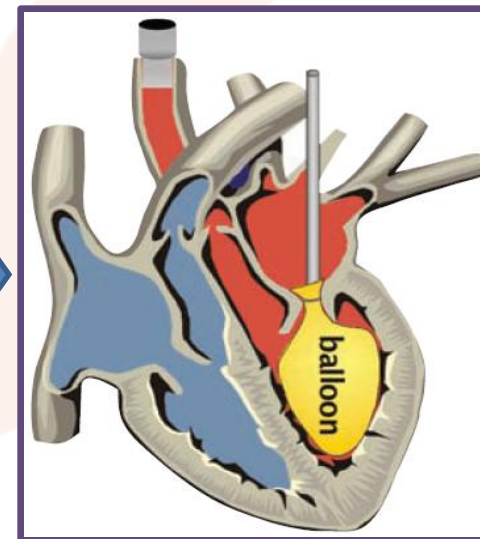
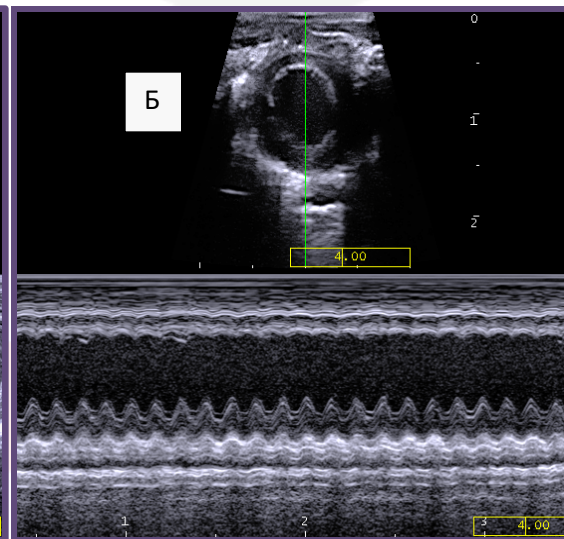
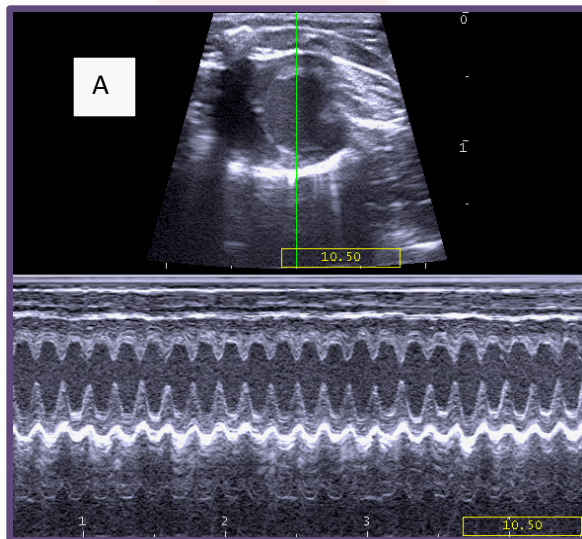


Ежемесячно: ЭхоКГ с оценкой размеров и объемов ЛЖ, показателей его сократимости (ФВ) и системной гемодинамики (ударный (УО) и минутный (МО) объемы ЛЖ). В конце эксперимента исследовали физическую выносливость животных на тредмиле; оценивали массу сердца и массу ЛЖ.

# Схема сердечно-сосудистого эксперимента

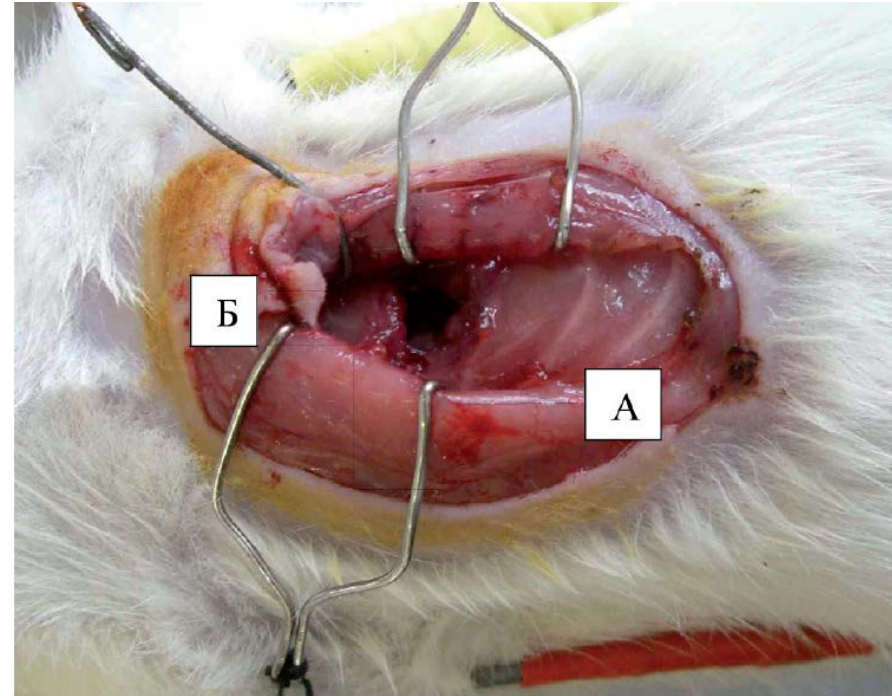


-этмабен;  
-мельдоний;  
-триметазидин.



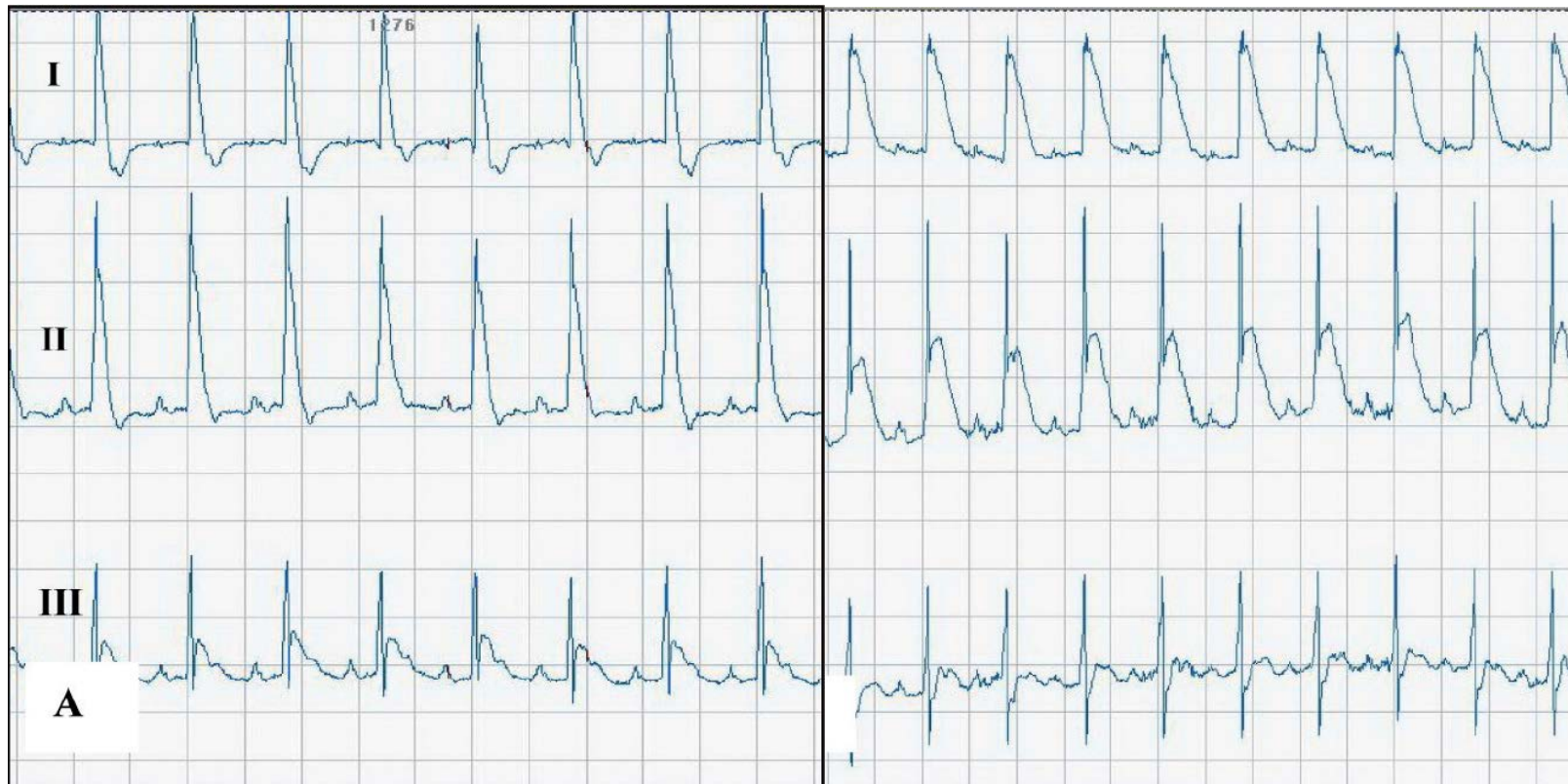


# Моделирование ХСН



# Моделирование ХСН

Перевязка левой коронарной артерии у края ушка  
левого предсердия

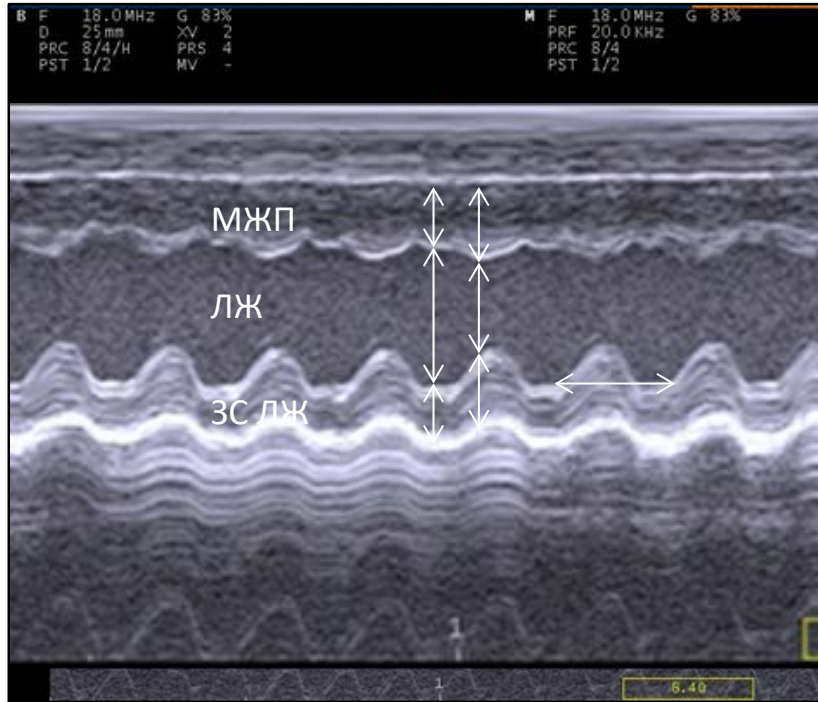


# Методика ЭХОкардиографии

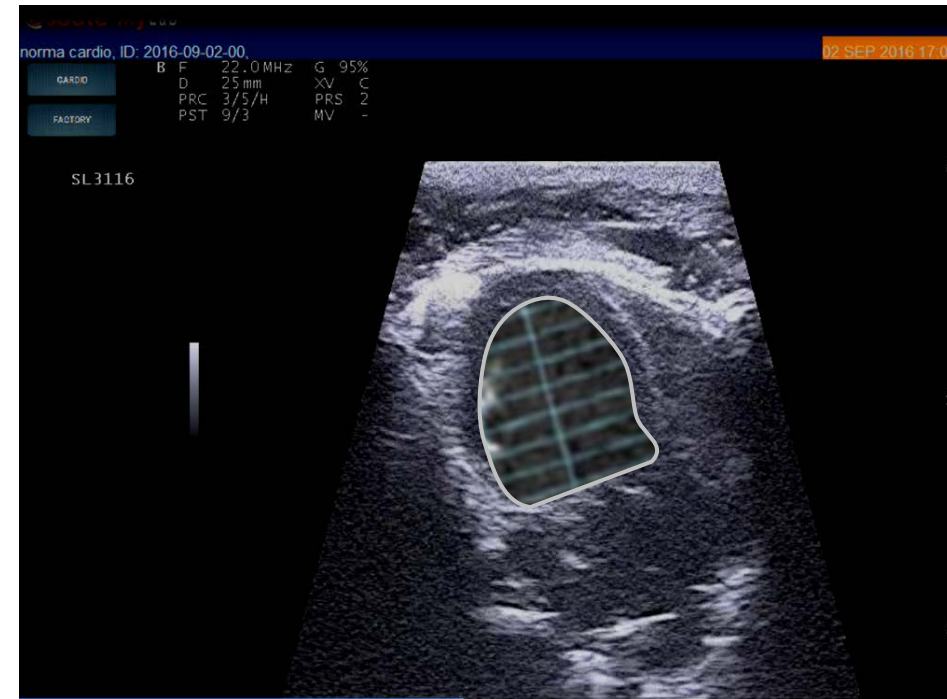
- Ультразвуковая система MyLabTouchSL 3116 (Esaote, Италия) с сосудистым линейным датчиком высокого разрешения (13 МГц).
- Наркоз животным - хлоралгидрат внутривенно (350 мг/кг).
- Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине
- Шерсть над областью сердца предварительно удаляли гелем для депиляции



# Методика ЭХОкардиографии



МЖП<sub>д</sub> – толщина МЖП в диастолу, мм  
КДРлж – конечно-диастолический размер ЛЖ, мм  
ЗС ЛЖ<sub>д</sub> – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, мм  
МЖП<sub>с</sub> – толщина МЖП в систолу, мм  
КСРлж – конечно-систолический размер ЛЖ, мм  
ЗС ЛЖ<sub>с</sub> – толщина задней стенки ЛЖ в систолу, мм  
ЧСС – (60/интервал между сокращениями), уд/мин



ФУ – фракция укорочения ЛЖ, %  
ФВ(Т) – фракция выброса по Тейхольцу ЛЖ, %  
КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ, мл  
КСО – конечно-систолический объем ЛЖ, мл  
УО – ударный объем ЛЖ, мл  
ФВ(С) – фракция выброса ЛЖ по Симпсону, %  
МО – минутный объем ЛЖ (УО\*ЧСС), мл/мин

# Оценка толерантности к ФН

- Treadmill System for rats, (TSE, Германия). Скорость движения транспортной ленты – 0,7 м/сек, угол наклона – 15°
- Определение выносливости по времени бега (сек).  
Критерий полного утомления - отсутствие реакции крысы на удар током 3 мА.



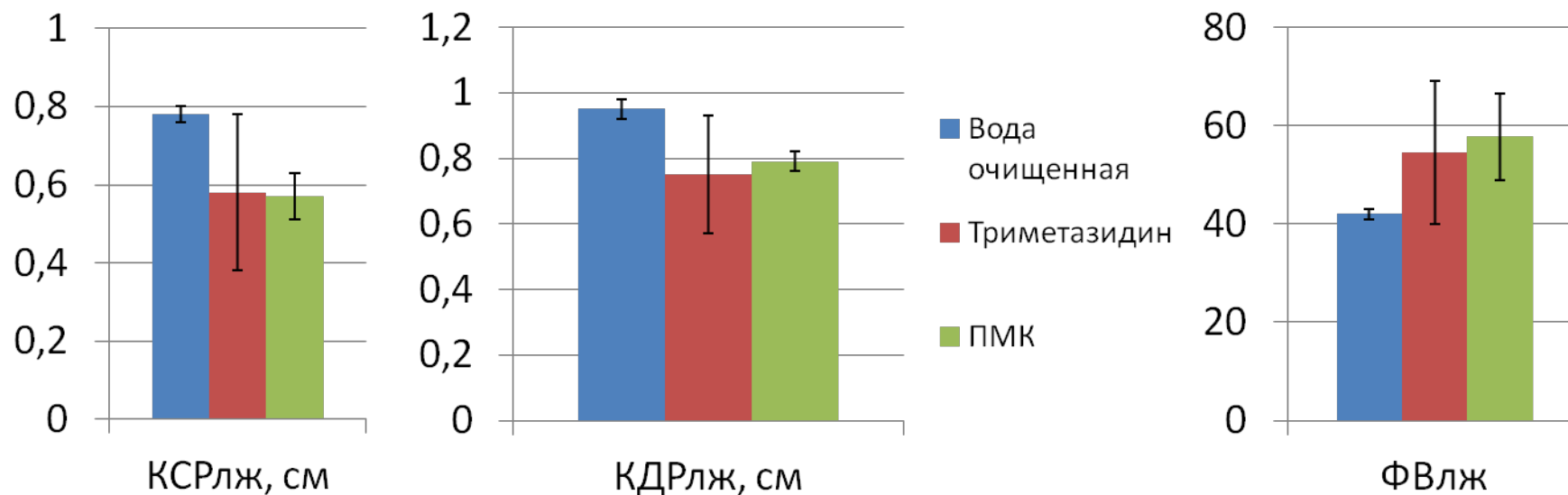
# Патоморфологическое исследование

- Определение массы сердца и массы ЛЖ
- Определение:
  - доли площади рубца по отношению к площади ЛЖ (%)
  - доли длины рубца по отношению к длине ЛЖ (%)



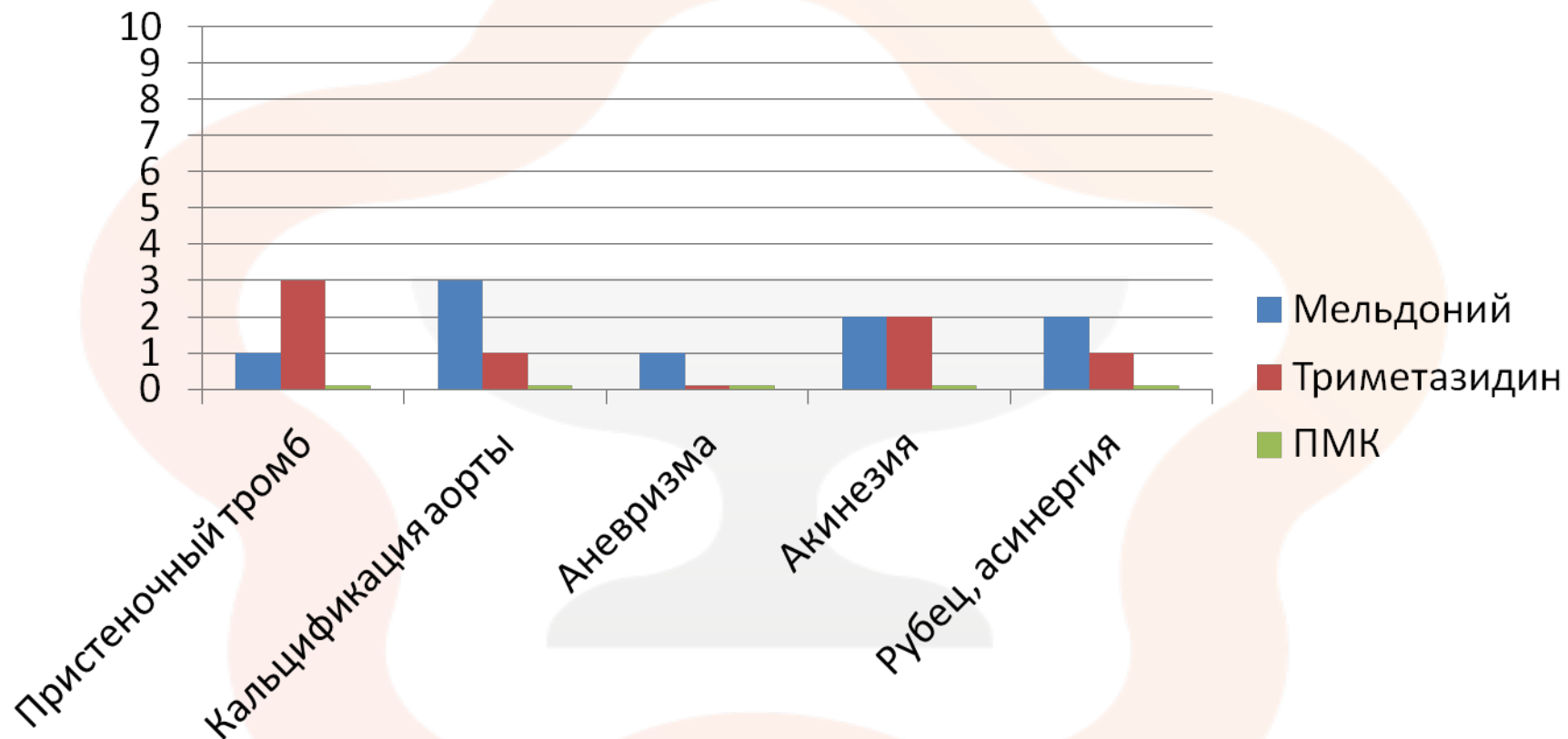
↓ зоны некроза до  $39 \pm 9,4\%$

## Основные показатели эхокардиографического исследования



**Вывод:** Антиишемический эффект производного малоновой кислоты проявляется в виде положительного действия на систолический размер предсердия и левого желудочка, отсутствия гипертрофии миокарда, улучшения кровотока в легочной артерии.

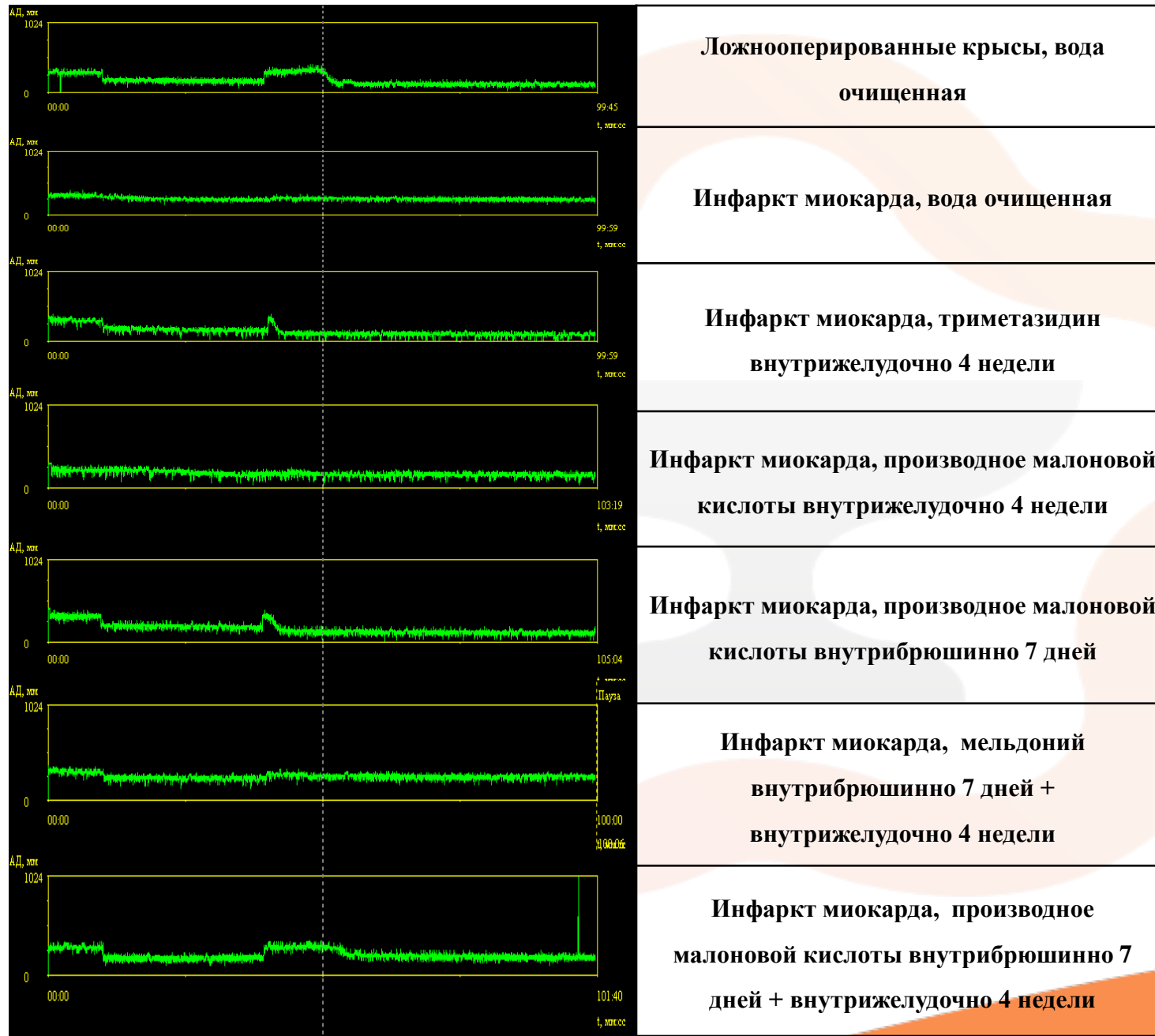
## Частота встречаемости отклонений на ЭхоКГ при введении ПМК и референс-препаратов (х из 10)



На фоне введения производного малоновой кислоты не были обнаружены такие явления как аневризма, асинергия, акинезия, отсутствовало тромбообразование.



# Анализ гистограмм изолированного миокарда по О. Лангендорфу



Максимально эффективным является сочетание инициальной и поддерживающей терапии, причём, производное малоновой кислоты в дозе 60 мг/кг предпочтительнее мельдония.

# Основные признаки качественно проведенного исследования

(по Енгальчева Г.Н.)

Характеристики исследования	Результаты
<p>Исследование надлежащим образом:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• спланировано,</li><li>• проведено,</li><li>• проконтролировано,</li><li>• записано,</li><li>• проверено,</li><li>• надлежащим образом составлен отчет</li></ul>	<p>Релевантные, достоверные, воспроизводимые, этичные, верифицируемые, являются общественным достоянием</p>

# БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ



[dmitry.ivkin@pharminnotech.com](mailto:dmitry.ivkin@pharminnotech.com)