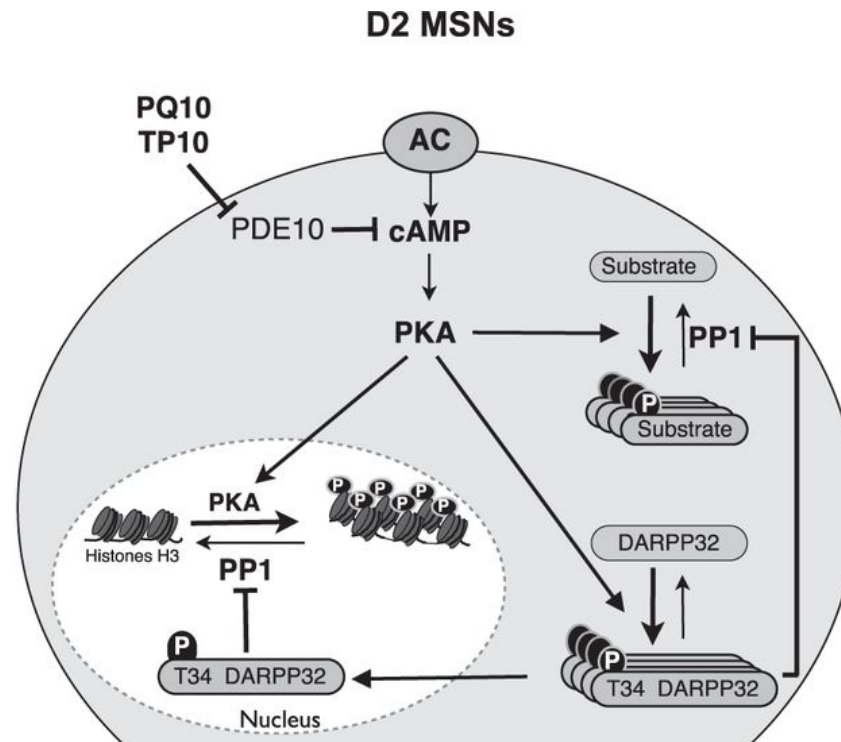
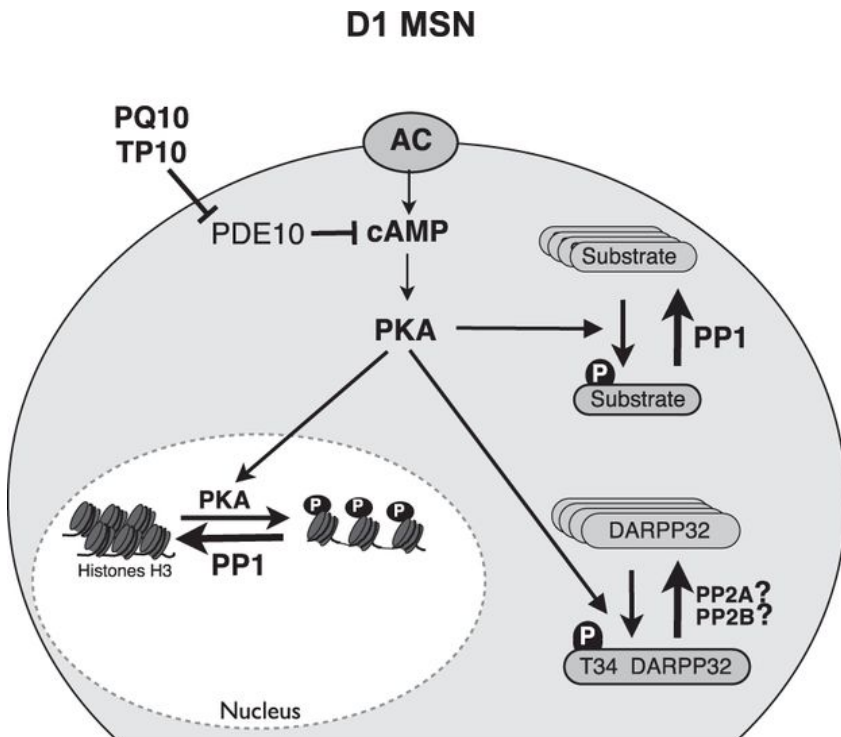


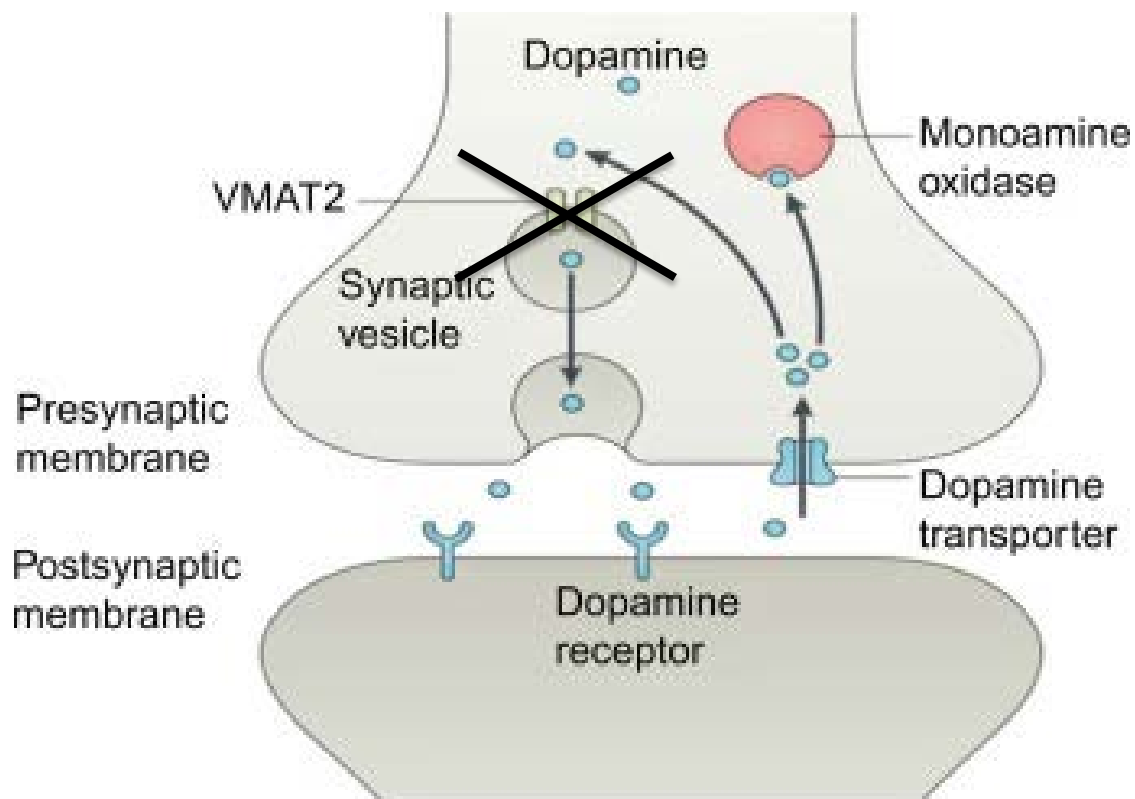
**Изучение перекрёстной толерантности
ингибиторов
фосфодиэстеразы 10А**

Фосфодиэстераза 10А как фармакологическая мишень



- Экспрессируется в MSNs;
- Ингибирование приводит к накоплению цАМФ;
- Ингибирование =
 - «D2-антагонисты» - в обычных условиях или в условиях гипердофаминергии
 - «D1-агонисты» в условиях гиподофаминергии;
- Использование как антипсихотиков или антипаркинсонических средств?

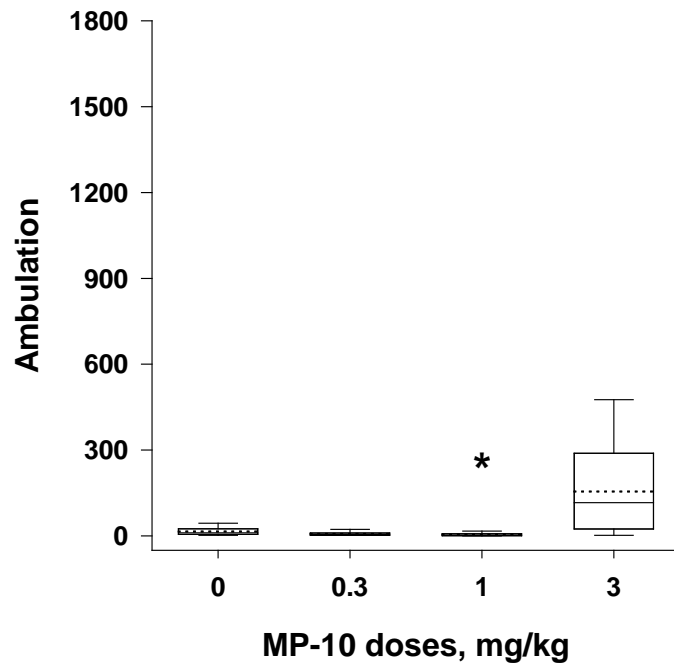
Фармакологическая модель гиподофаминергии: крысы, находящиеся под действием тетрабеназина



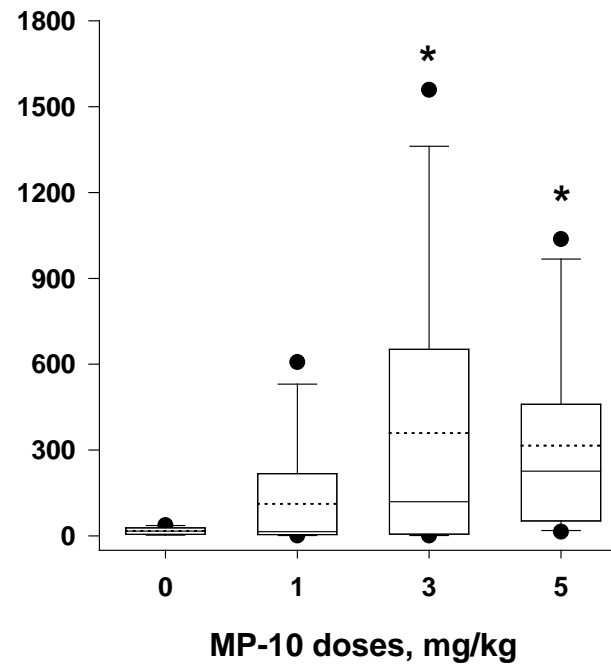
- Ингибитор везикулярного моноаминового транспортёра 2-го типа (центрального)
- Растворитель – подкисленная (pH=3) дистиллированная вода
- Объём введения – 2 мл/кг
- Доза – 3 мг/кг, в/б
- Время введения – 30 мин до посадки в камеры

Предшествующие результаты: Стимулирующее действие иФДЭ10А на модели фармакологической гиподофаминаргии

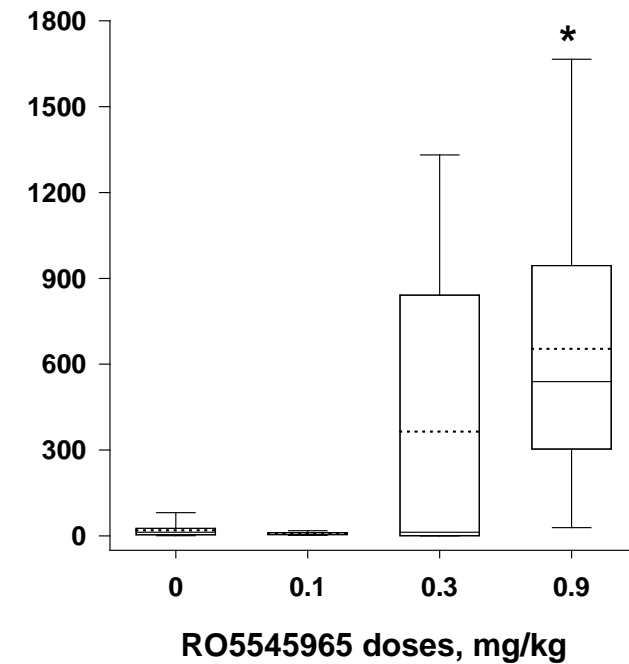
* - P<0.05, Dunnett's test



H = 15.0, df = 3, P = 0.002

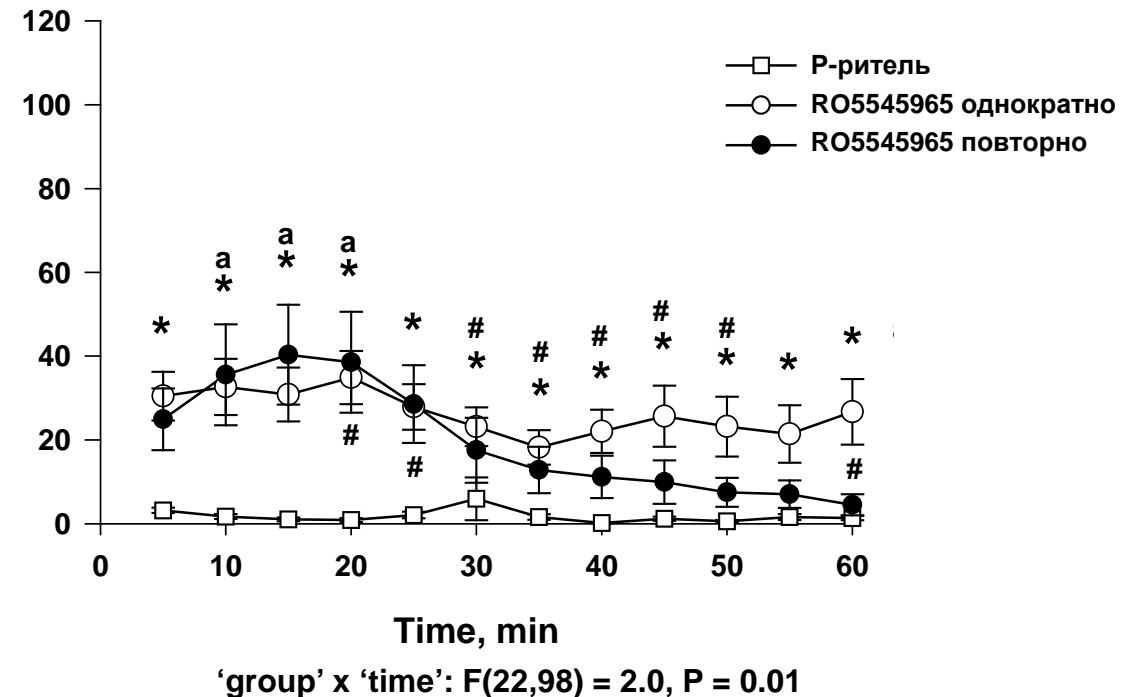
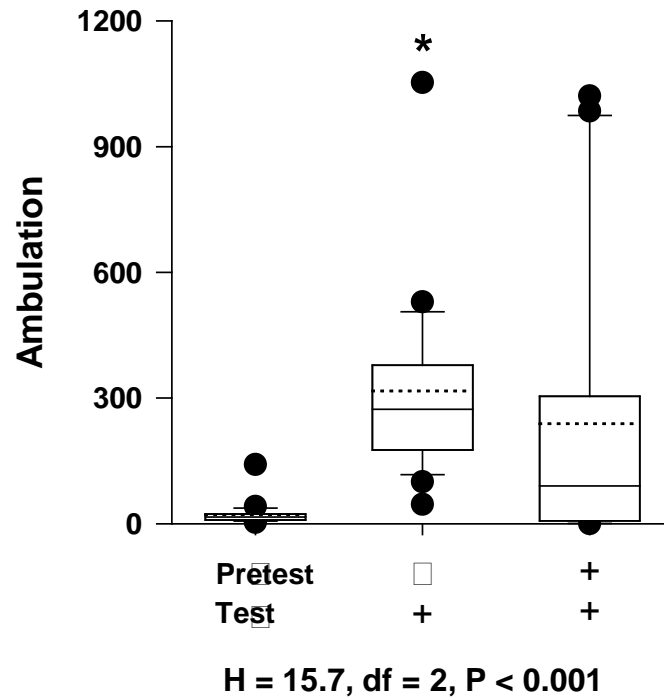


H = 11.9, df = 3, P = 0.008



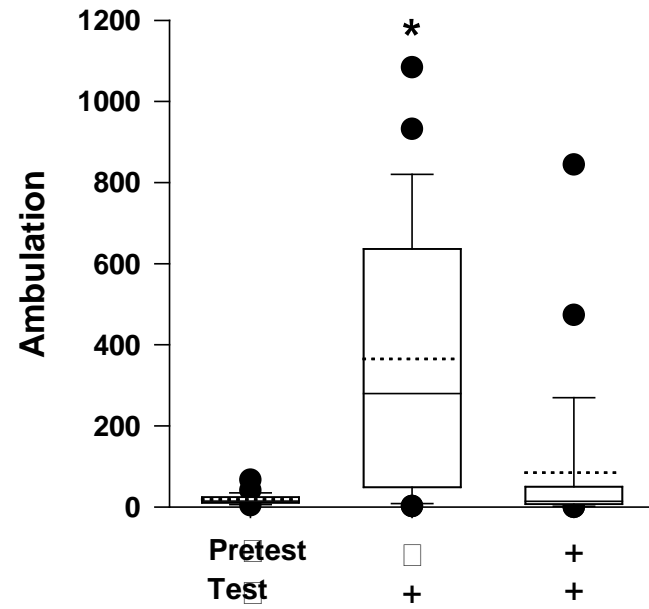
H = 14.2, df = 3, P = 0.003

Предшествующие результаты: Толерантность к стимулирующему действию иФДЭ10А на модели фармакологической гиподофаминергии при повторном введении 1

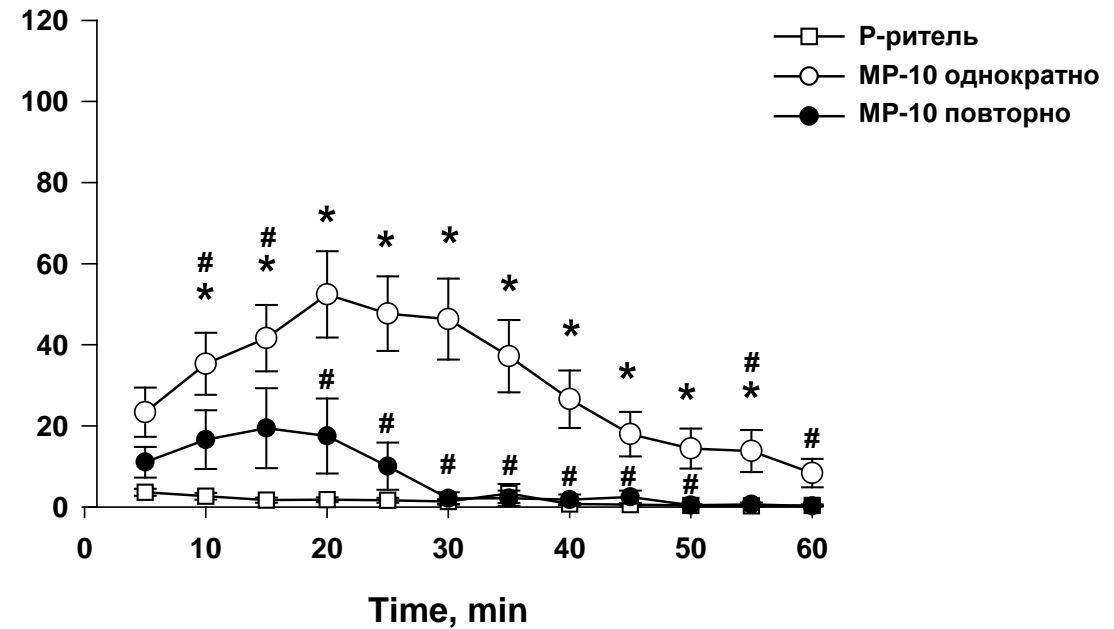


* - $P < 0.05$, RO5545965 повторно vs P-ритель
 a - $P < 0.05$, RO5545965 повторно vs P-ритель
 # - $P < 0.05$, MP-10 повторно vs RO5545965 однократно
 Tukey's test или Bonferroni's test

Предшествующие результаты: Толерантность к стимулирующему действию иФДЭ10А на модели фармакологической гиподофаминергии при повторном введении 1



H = 23.3, df = 2, P < 0.001



'group' x 'bin': F(22,134) = 2.2, P = 0.003

* - P<0.05, MP-10 повторно vs P-ритель
 # - P<0.05, MP-10 повторно vs MP-10 однократно
 Tukey's test или Bonferroni's test

Цель



Изучить механизмы толерантности к стимулирующему действию ингибиторов ФДЭ10А на фармакологической модели гиподофаминергии

Задачи

- **Оценить перекрёстную толерантность MP-10 и RO5545965**
- **Оценить уровни цАМФ и цГМФ в образцах стриатума**
- **Оценить уровни мРНК различных ФДЭ в образцах стриатума**

Цель

Изучить механизмы толерантности к стимулирующему действию ингибиторов ФДЭ10А на фармакологической модели гиподофаминергии

Задачи

- Оценить перекрёстную толерантность MP-10 и RO5545965
- ~~Оценить уровни цАМФ и цГМФ в образцах стриатума~~
- ~~Оценить уровни мРНК различных ФДЭ в образцах стриатума~~

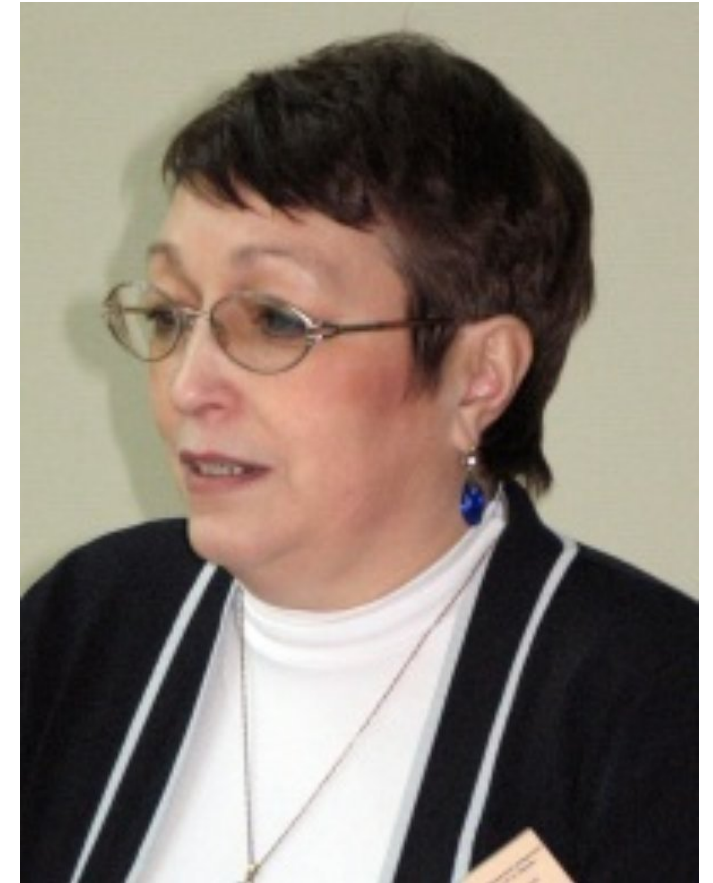
Материалы и методы

- Самцы крыс стока Вистар (200-400 г, 2-4 мес), групповое содержание в клетках TIV, вода и пища ad libitum, 12-ч световой цикл;
- Установка «Актометр» для оценки двигательной активности;
- Продолжительность экспериментальной сессии – 60 мин (+ возможность разбить на 5-мин отрезки);
- Измеряемый показатель: число последовательных пересечений пар фотодатчиков (ambulation).



Материалы и методы

- Непараметрические методы:
 - U-test,
 - Kruskal — Wallis test (post-hoc: Dunnett's test, Tukey's test),
 - ANOVA on ranked data (post-hoc: Bonferroni's test);
- Статистические методы одобрены Е.В. Вербицкая перед началом экспериментов,
- Номер протокола Локального комитета ПСПбГМУ по работе с экспериментальными животными: #100_ИФ1_012017/3_900

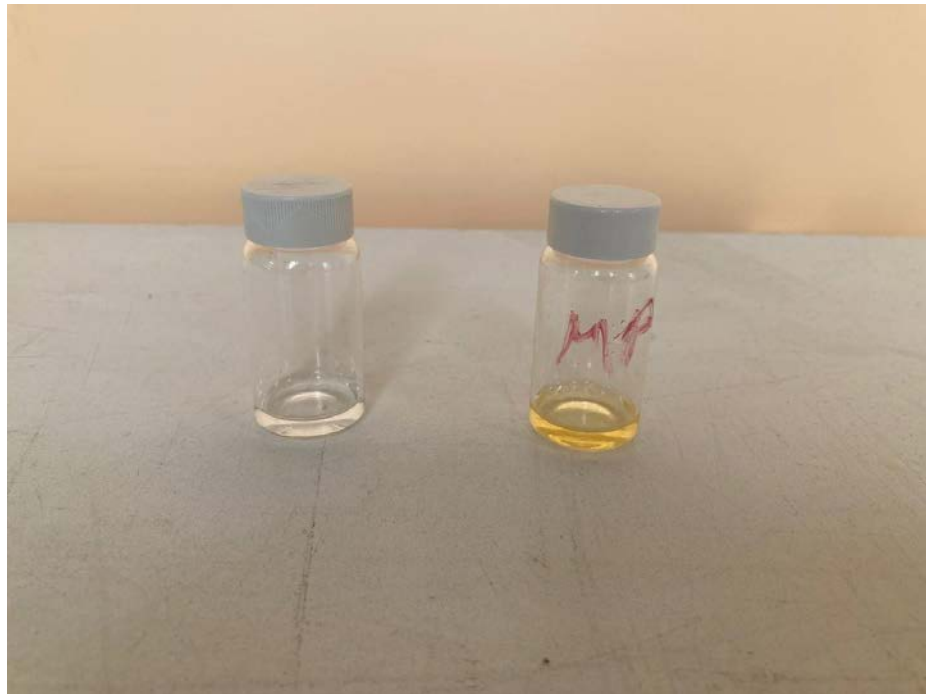


Эксперимент 1: Пилотный

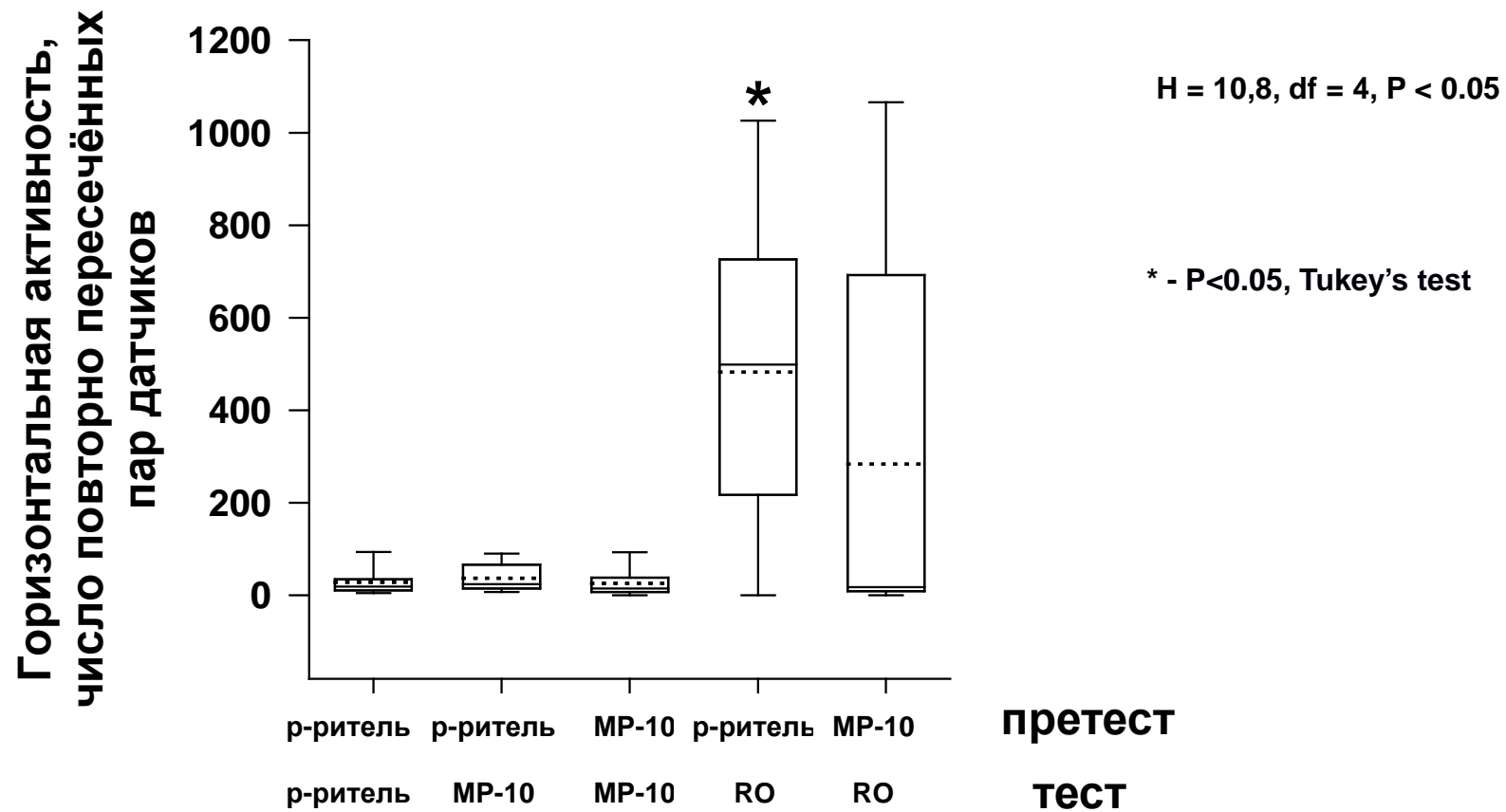
Группа	Р-ритель	MP-10 однокр	MP-10 повт	RO5545965 однокр	Перекрёст
9-дневный претест	Р-ритель	Р-ритель	MP-10	Р-ритель	MP-10
Тест	Р-ритель	MP-10	MP-10	RO5545965	RO5545965

- Ослепление
 - введение растворов,
 - помещение животных в экс. установку,
 - перенос данных и их первоначальная обработка;
- Простая рандомизация (Excel, RAND)
- Оценка выборки: R-language (9 животных/группа)
- 10 введений: MP-10 3 мг/кг (в/б), RO5545965 0,9 мг/кг (п/о) или р-рители
- N=45, 5 группы

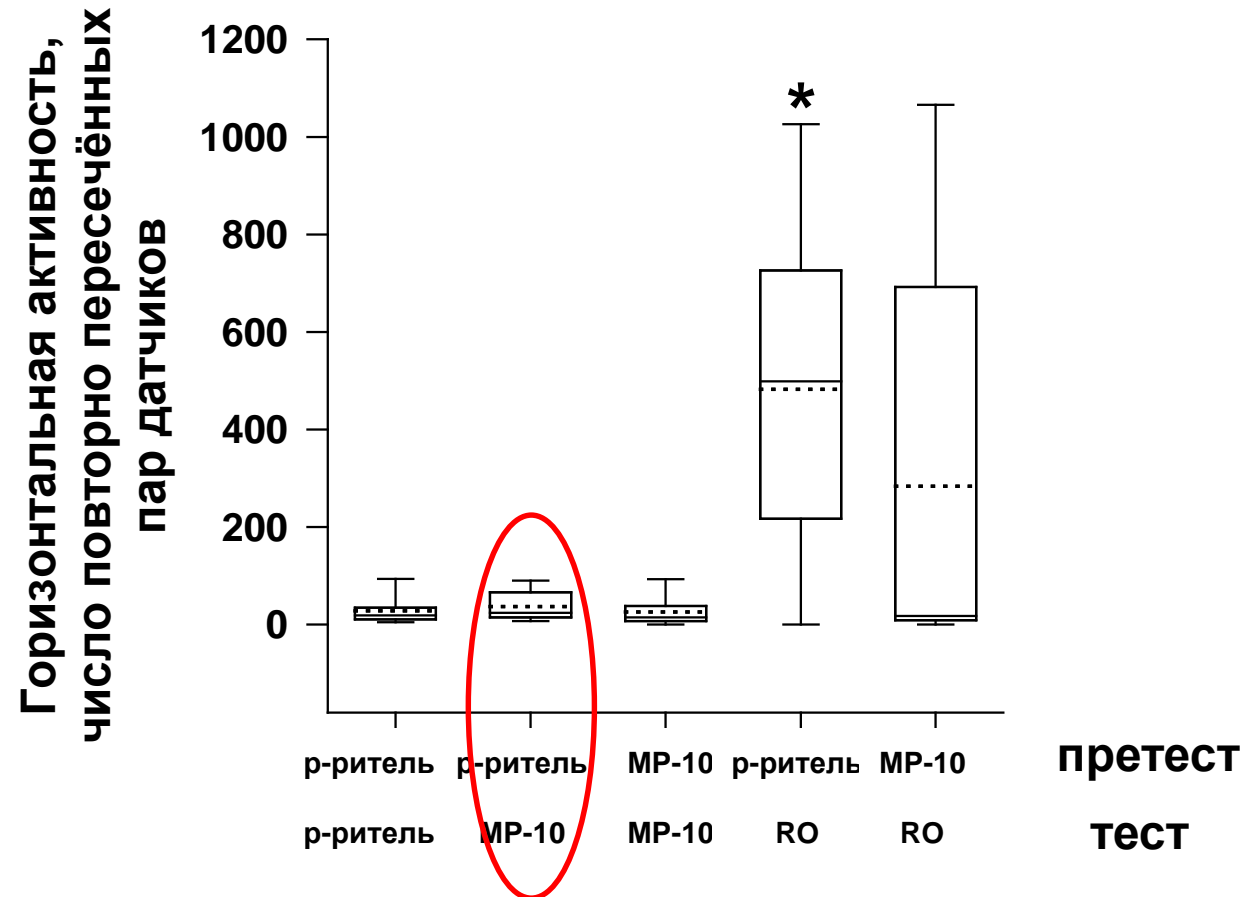
Ослепление: проблема цвета раствора и её решение



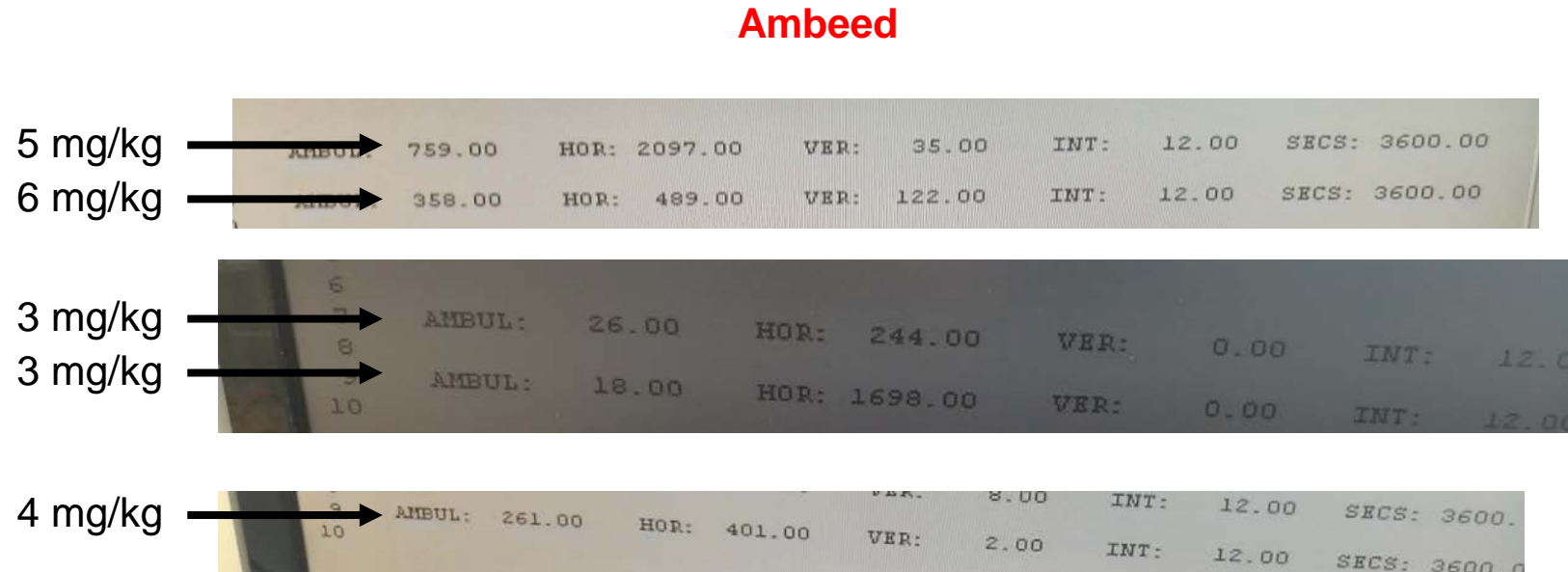
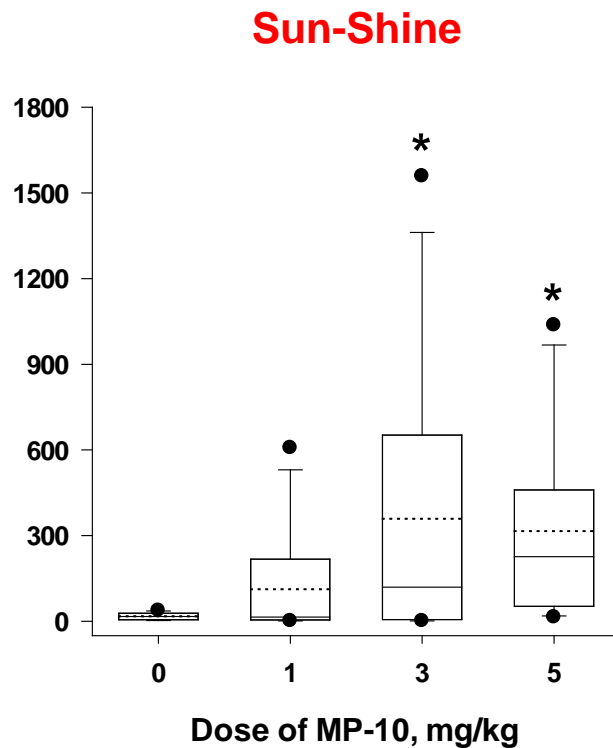
Эксперимент 1: Результаты



Эксперимент 1: Результаты



MP-10: Sun-Shine vs Ambeed?



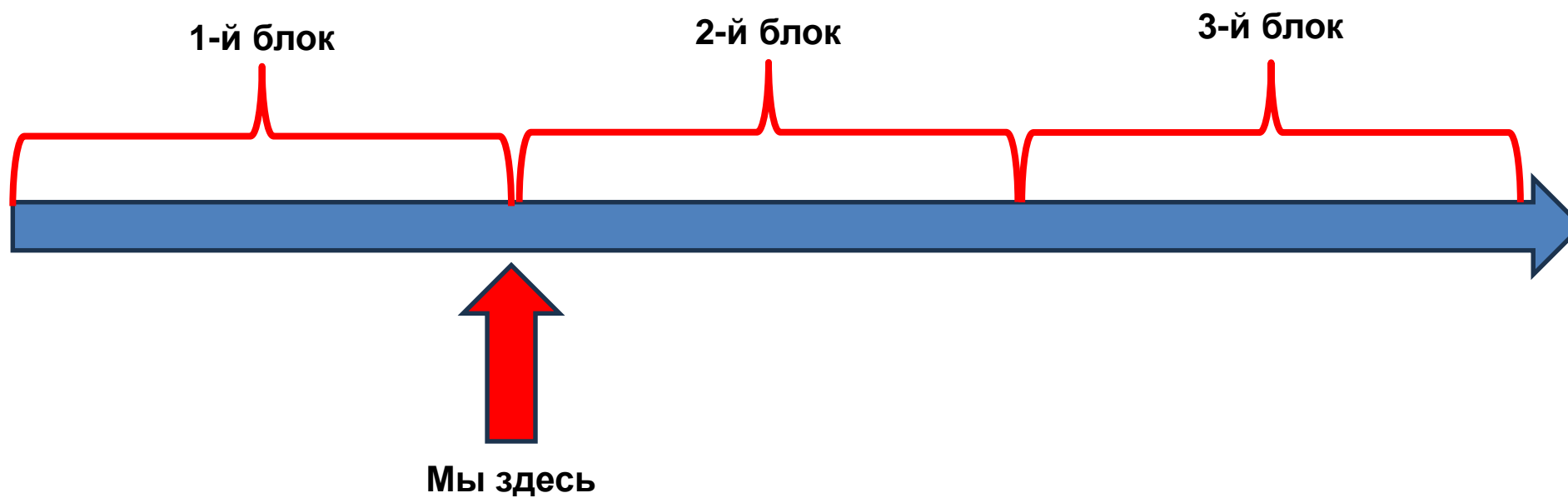
MP-10 от Ambeed – сдвиг зависимости «доза-эффект» вправо

Эксперимент 2: Подтверждающий

Группа	Р-ритель	RO5545965 однокр	Перекрёст
9-дневный претест	Р-ритель	Р-ритель	MP-10
Тест	Р-ритель	RO5545965	RO5545965

- Пререгистрация: preclinicaltrials.eu (№ PCTE0000504)
- Ослепление
 - введение растворов,
 - помещение животных в экс. установку,
 - перенос данных и их первоначальная обработка;
- Блочная рандомизация (R-language)
- Оценка выборки: R-language (18 крыс/группа)
- 10 введений: MP-10 3 мг/кг (в/б), RO5545965 0,9 мг/кг (п/о) или р-рители
- N=54, 3 группы

Эксперимент 2: Подтверждающий



Конфликт интересов



Автор декларирует отсутствие какого-либо конфликта интересов.

