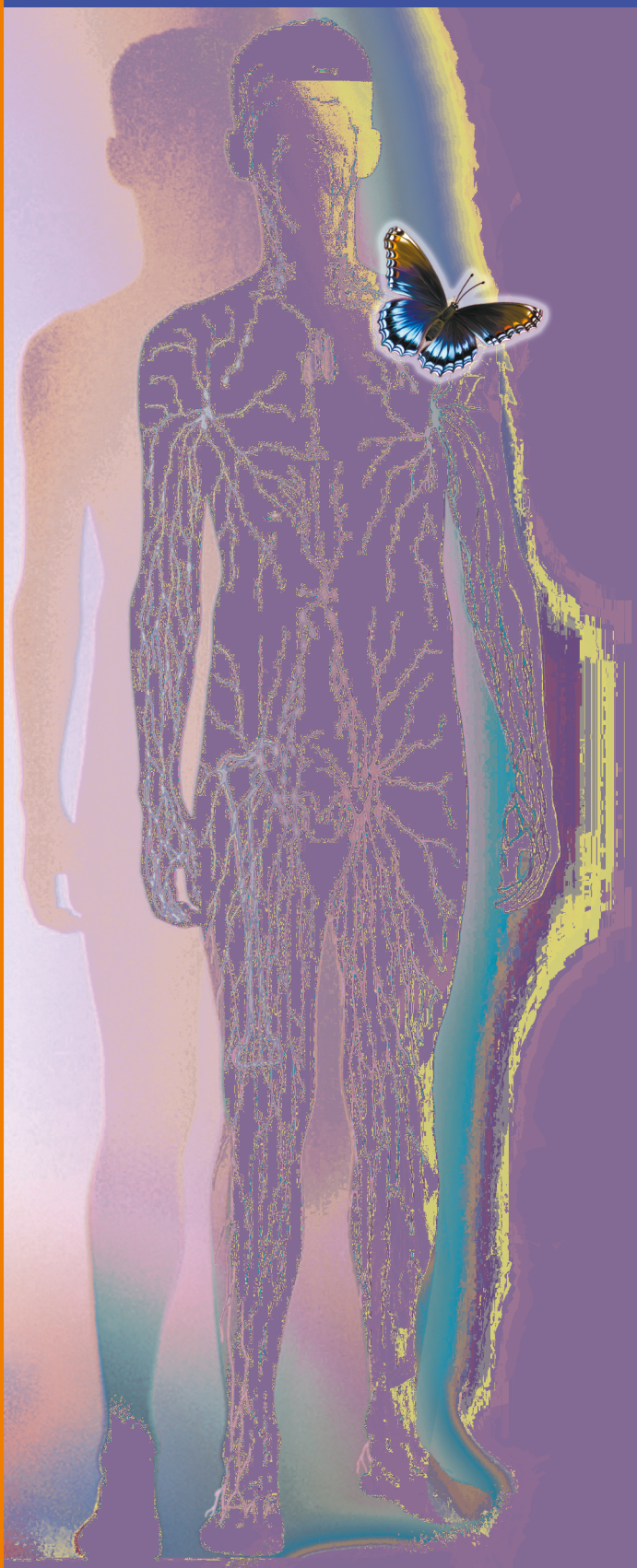
ISSN 2587–7836 (print)
ISSN 2686–8830 (online)

ФАРМАКОКИНЕТИКА и ДИНАМИКА



№ 4.2020

www.PharmacoKinetica.ru

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

№4
2020

Издательство
ОКИ

Главный редактор
Жердев Владимир Павлович
д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва

Зам. главного редактора
Смирнов Валерий Валерьевич
к.ф.н., Москва

Ответственный секретарь
Литвин Александр Алексеевич
д.б.н., Москва

Редакционная коллегия

Бондарева Ирина Борисовна
д.б.н., Москва

Воронина Татьяна Александровна
заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, Москва

Громова Ольга Алексеевна
д.м.н., профессор, Москва

Дурнев Андрей Дмитриевич
член-корр. РАН, д.м.н., профессор, Москва

Ковалёв Георгий Иванович
д.м.н., профессор, Москва

Колик Лариса Геннадьевна
д. б. н., профессор РАН, Москва

Колыванов Геннадий Борисович, *д.б.н., Москва*

Мирзоян Рубен Симонович
заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, Москва

Раменская Галина Владиславовна
д.ф.н., профессор, Москва

Сариев Абрек Куангалиевич
д.м.н., профессор, Москва

Спасов Александр Алексеевич
академик РАН, д.м.н., профессор, Волгоград

Стародубцев Алексей Константинович
д.м.н., профессор, Москва

Сычёв Дмитрий Алексеевич
член-корр. РАН, д.м.н., профессор, Москва

Тюренков Иван Николаевич
член-корр. РАН, д.м.н., профессор, Волгоград
д. б. н., профессор РАН, Москва

Шевченко Роман Владимирович
к.м.н., Москва

Выпускающая группа

Белоусов Дмитрий Юрьевич
Ответственный за выпуск журнала
+7 (910) 449-22-73
e-mail: clinvest@mail.ru

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-oki.ru

Жук Елена Владимировна
Дизайн и верстка
e-mail: elenazuk70@mail.ru

Подписано в печать 25.12.2020 г. **Тираж** 400 экз.
Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Адрес редакции: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Тел./Факс: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Сайт журнала: www.PharmacoKinetica.ru Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» является приложением к журналу «Качественная клиническая практика». Журнал «Качественная клиническая практика» зарегистрирован Комитетом РФ по печати 28.05.2001 г. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-9142. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты	Журналы
www.Antibiotics-Chemotherapy.ru	Антибиотики и Химиотерапия
www.ClinVest.ru	Качественная клиническая практика
www.Hospital-Apteka.ru	Дайджест «Больничная аптека»
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

www.HealthEconomics.ru	Центр Фармакоэкономических Исследований
www.Market-Access-Solutions.ru	Market Access Solutions
www.izdat-Oki	Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Фармакокинетические закономерности в проявлении действия психотропных лекарственных средств
Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Шевченко Р.В., Раскин С.Ю., Бочков П.О., Жердев В.П. 3

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Влияние димерного миметика фактора роста нервов ГК-2 на микроциркуляцию в скелетной мышце в условиях модели ишемии задней конечности у крыс
Цорин И.Б., Ефимова А.О., Пекельдина Е.С., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А. 9

Изучение действия соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом
Воронина Т.А., Литвинова С.А., Ковалев И.Г. 14

АНАЛИЗ БОЛЬШИХ ДАННЫХ

Компьютерный анализ эмоциональной модальности 20 млн публикаций в базе данных PUBMED указывает на пути повышения эффективности фармакотерапии посредством идентификации псевдонаучных публикаций, направленных на негативную эмоциональную «накачку» врачей
Максимов В.А., Торшин И.Ю., Громова О.А., Галустян А.Н., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Калачева А.Г., Кобалава Ж.Д., Коденцова В.М., Лиманова О.А., Малявская С.И., Рудаков К.В., Сардарян И.С., Сорокин А.И., Стаховская Л.В., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Федотова Л.Э., Хаджидис А К. 19

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование острой токсичности ГИЖ-290 на мышах
Алексеева С.В., Сорокина А.В., Волкова А.В., Забродина В.В., Мирошкина И.А., Качалов К.С., Алексеев И.В., Захаров А.Д. 41

Исследование острой токсичности ГИЖ-298
Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Волкова А.В., Забродина В.В., Алексеев И.В., Качалов К.С., Захаров А.Д., Алексеева С.В. 48

СОДЕРЖАНИЕ

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS

№4
2020

Издательство
ОКИ

Chief editor
Zherdev Vladimir
Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow

Deputy chief editor
Smirnov Valery
Ph.D., Moscow

Executive secretary
Litvin Alexander
Ph.D., Moscow

Editorial Board

Bondareva Irina
Ph.D., Moscow

Voronina Tatiana
Honored Scientist RF, Ph.D., Professor, Moscow

Gromova Olga
Ph.D., Professor, Ivanovo

Durnev Andrey
Corresponding Member RAS, Ph.D., Professor, Moscow

Kovalev Georgy
Ph.D., Professor, Moscow

Colic Larisa
Ph.D., Professor, Moscow

Kolyvanov Gennady
Ph.D., Moscow

Mirzoyan Ruben
Honored Scientist RF, Ph.D., Professor, Moscow

Ramenskaya Galina
Ph.D., Professor, Moscow

Sariev Abrek
Ph.D., Professor, Moscow

Spasov Alexander
RAS, Ph.D., Professor, Moscow

Starodubtcev Alex
Ph.D., Professor, Moscow

Sychev Dmitry
Corresponding Member RAS, Ph.D., Professor, Moscow

Tyurenkov Ivan
Corresponding Member PAS, Ph.D., Professor, Volgograd

Shevchenko Roman
Ph.D., Moscow

Graduate group

Belousov Dmitry
Responsible for this issue
+7 (910) 449-22-73
e-mail: clinvest@mail.ru

Afanasyeva Elena
CEO in LLC «Publishing OKI»
subscription
+7(916)986-04-65
e-mail: eva88@list. ru
site: www.izdat-oki.ru

Zhuk Elena
Design and layout
e-mail: elenazuk70@mail. ru

Signed in print 25.12.2020 r. **Circulation** 400 copies.
Typography: LLC Buki Vedi, www.bukivedi.com
115093, Moscow, Partiynyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

Editorial address: 125315, Moscow, ul. Baltiiskay, 8
FSBI «ZAKUSOV INSTITUTE OF PHARMACOLOGY»
Tel./Fax: +7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Website: www.PharmacoKinetica.ru Journal «Pharmacokinetics and Pharmacodynamics» is a supplement to the journal «Good Clinical Practice». Journal «Good Clinical Practice» registered by Russian Committee for Press 28.05.2001 Certificate of registration of mass media PI №77-9142.
Copyring material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the accuracy of the information contained in promotional materials.

Sites	Journals
www. Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
www. ClinVest.ru	Good Clinical Practice
www.Hospital-Apteka.ru	Digest «Hospital pharmacy»
www. PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru	Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

www. HealthEconomics.ru	Center of Pharmacoeconomics Research
www. Market-Access-Solutions.ru	Market Access Solutions
www. izdat-Oki.ru	Publisher OKI

CONTENTS

REVIEWS

Pharmacokinetic relationships in psychotropic drugs effects
Kolyvanov GB, Litvin AA, Shevchenko RV, Raskin SYu, Bochkov PO, Zherdev VP 3

PRECLINICAL PHARMACODYNAMICS STUDIES

Effect of nerve growth factor dimeric mimetic GK-2 on microcirculation in skeletal muscle on the hind limb ischemia model in rats
Tsorin IB, Efimova AO, Pekeldina ES, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA 9

Effect of the compound GIZH -290 and levetiracetam on epileptic activity in rat brain structures on EEG models of bemegrid-induced seizures
Voronina TA, Litvinova SA, Kovalev IG 14

BIG DATA

Computer analysis of the emotional modality of 20 million publications in PUBMED database indicates ways to increase the effectiveness of pharmacotherapy by identifying pseudoscientific publications aimed at negative emotional "pumping" of doctors
Maximov VA, Torshin IYu, Gromova OA, Galustyan AN, Gogoleva IV, Grishina TR, Gromov AN, Kalacheva AG, Kobalava ZD, Kodentsova VM, Limanova OA, Malyvskaya SI, Rudakov KV, Sardaryan IS, Sorokin AI, Stakhovskaya LV, Tapilskaya NI, Tetruashvili NK, Fedotova LE, Hadzhidis AK 20

TOXICOLOGY STUDIES

The acute toxicity study GIZH-290 in mice
Alekseeva SV, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Miroshkina IA, Kachalov KS, Alekseev IV, Zaharov AD 41

Study of acute toxicity of GIZh-298
Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Alekseev IV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseeva SV 48

CONTENTS

Фармакокинетические закономерности в проявлении действия психотропных лекарственных средств

Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Шевченко Р. В., Раскин С. Ю., Бочков П. О., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. В обзоре обсуждаются взаимосвязи между фармакокинетическими показателями и эффектами психотропных лекарственных средств как в доклинических исследованиях, так и в клинической практике. Выявление таких корреляций может служить основой для понимания сложной системы взаимоотношений фармакокинетических и фармакодинамических механизмов в проявлении действия этой группы препаратов и позволяет использовать данные фармакокинетических исследований для оптимизации терапевтических подходов в лечебной практике.

Ключевые слова: психотропные препараты; фармакокинетика; фармакодинамика; корреляция

Для цитирования:
Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Шевченко Р.В., Раскин С.Ю., Бочков П.О., Жердев В.П. Фармакокинетические закономерности в проявлении действия психотропных лекарственных средств // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 4. – С. 3–8. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-3-8

Pharmacokinetic relationships in psychotropic drugs effects

Kolyvanov GB, Litvin AA, Shevchenko RV, Raskin SYu, Bochkov PO, Zherdev VP

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Abstract. The review discusses relationships between pharmacokinetic parameters and effects of psychotropic drugs, both in preclinical studies and clinical practice. The identification of such correlations can serve as a basis for understanding the complex system of relationships between pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms in the manifestation of the action of this group of drugs and allows us to use the data of pharmacokinetic studies to optimize therapeutic approaches in medical practice.

Keywords: psychotropic drugs; pharmacokinetics; pharmacodynamics; correlation

For citations:
Kolyvanov GB, Litvin AA, Shevchenko RV, Raskin SYu, Bochkov PO, Zherdev VP. Pharmacokinetic relationships in psychotropic drugs effects. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2020;(4):3–8. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-3-8

Введение

В современной литературе приведено достаточно убедительное обоснование целесообразности поиска взаимосвязей между фармакокинетическими показателями и эффектами лекарственных средств (ЛС) как в доклинических исследованиях, так и при клинической апробации новых препаратов. Обсуждение таких корреляций, по мнению авторов, может служить основой для понимания сложной системы взаимоотношений фармакокинетических и фармакодинамических механизмов в действии ЛС и позволяет использовать данные фармакокинетических исследований для оптимизации терапевтических подходов к применению конкретных препаратов в лечебной практике. Изучение характера зависимости между эффективностью ЛС и его фармакокинетическими параметрами является одной из основных задач доклинической и клинической фармакокинетики [1–3].

Выявление взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами и фармакодинамическими показателями в доклинических исследованиях лекарственных веществ (ЛВ) даёт полезную информацию при переносе данных с животных на человека для прогнозирования дозы и пути введения, разработки оптимальной лекарственной формы, обеспечивающей фармакологическую активность и биодоступность, а также при выборе дозы ЛС для проведения I фазы клинических исследований [4, 5]. В основном изучают зависимость между эффективностью препарата и его концентрацией в крови. Вместе с тем эффект препарата не всегда пропорционален его непосредственной концентрации в крови, а может определяться и рядом других фармакокинетических параметров. Зависимость между фармакокинетическими параметрами и показателями терапевтического эффекта была установлена для производного бензодиазепина феназепама [6].

Механизм действия бензодиазепиновых транквилизаторов, связанный с воздействием на ГАМКА-бензодиазепиновый рецепторный комплекс позволяет предполагать, что для проявления эффекта этих веществ может иметь значение не только уровень вещества в крови или непосредственно в области рецепторного комплекса, но и скорость поступления вещества в кровь [7]. Целью работы [6] явилось изучение в эксперименте корреляций между эффективностью транквилизатора феназепама, с одной стороны, и динамикой его содержания в крови, а также скоростью всасывания, с другой стороны. Анализируя полученные результаты, следует подчеркнуть, что в некоторые временные интервалы после введения крысам феназепама внутрь или внутривенно (в/в) можно обнаружить положительную корреляцию между концентрацией препарата в крови и степенью выраженности миорелаксантных проявлений. Эти факты можно объяснить следующим: после введения

феназепам быстро и интенсивно распределяется в организме животных. В это время концентрация препарата в крови непропорционально отражает его содержание в мишени биологического действия. Однако со временем процесс распределения завершается и в организме устанавливается динамическое равновесие между содержанием препарата в крови и в любой другой ткани (в частности, и в месте биологического действия препарата), в результате чего появляется возможность обнаружить корреляцию между эффектом и концентрацией. Высокую степень корреляции между величиной анксиолитического эффекта у крыс и скоростью поступления феназепама в системный кровоток можно объяснить тем, что эффект определяется не абсолютными значениями концентраций препарата в крови (а значит, и в месте биологического действия), а скоростью его поступления в кровь. Результаты данной работы позволили установить корреляцию между величиной эффекта препарата и скоростью его поступления в системный кровоток. Точное определение индивидуальных констант абсорбции феназепама позволяет прогнозировать степень его анксиолитического эффекта у экспериментальных животных. Таким образом, в результате проведённого исследования было установлено, что величина миорелаксантного эффекта феназепама у крыс после введения препарата внутрь или в/в положительно коррелирует с концентрацией препарата в крови лишь в отдалённые сроки, в то время как величина анксиолитического эффекта препарата после введения внутрь не коррелирует с его концентрацией в крови, но отчётливо коррелирует со скоростью поступления феназепама в системный кровоток.

В работе [8] у крыс после однократного в/в введения количественно охарактеризована зависимость «концентрация – эффект» для препаратов бензодиазепинового ряда: мидазолама, бретазенила, флумазенила и Ro 19-4603. Различия в эффективности бензодиазепинов отражались в параметре электроэнцефалографии (ЭЭГ) (изменение в амплитудах в полосе частот 11,5–30 Гц). Более того, обнаружена высокая корреляция между 50 % эффективной концентрацией этих ЛВ и сродством к бензодиазепиновому рецептору.

Проведено сопоставление зависимости «концентрация – эффект» нового потенциального анксиолитического средства ГМЛ-1, являющегося лигандом транслокаторного протеина. Крысам однократно, внутрижелудочно вводили ГМЛ-1 в дозе 1 мг/кг. Оценивали концентрации исследуемого вещества в плазме крови и поведение животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Установлено, что величина анксиолитического эффекта ГМЛ-1 не коррелирует с концентрацией анксиолитика в плазме крови. Таким образом, между параметрами, характеризующими анксиолитический эффект, и концентрациями ГМЛ-1 в плазме крови крыс отсутствуют достоверно значимые причинно-следственные связи. Следует отметить, что между максимальными значениями концентрации ГМЛ-1 в плазме крови и фармакологическим эффектом имеется временной сдвиг, т. е. максимальный эффект наступает на 1 ч позже максимальной концентрации. Однако, начиная с 2 ч и до 5 ч после введения ГМЛ-1 включительно, отмечается линейное снижение изучаемых характеристик. Таким образом, при увеличении объёма выборки и более частом отборе проб и одновременной регистрацией эффекта эти связи могут быть выявлены [9].

Проведён линейный корреляционный анализ между средними стационарными концентрациями (C_{ss}) 11 противосудорожных ЛВ в плазме крови мышей и крыс и противосудорожными 50 % эффективными дозами ($ЕД_{50}$). Считают, что установленная взаимосвязь у животных между C_{ss} и $ЕД_{50}$ – полезный инструмент в предсказании целевого концентрационного диапазона у людей [10].

Собакам с врождённой эпилепсией вводили топирамат в виде инфузии в течение 5 мин в дозах 10 и 20 мг/кг. Совместное введение с фенобарбиталом увеличило клиренс топирамата в 5–6 раз. Фармакокинетическое моделирование показало, что в/в введение топирамата в дозах 20 и 25 мг/кг необходимо для достижения требуемой концентрации в плазме крови собак, которым одновременно либо вводили, либо не вводили фенобарбитал в дозах 20 и 30 мкг/кг. Результаты исследования предоставляют информацию по оптимизации терапии топираматом для дальнейших исследований эпилептического статуса у собак, которые впоследствии станут руководством для разработки клинических исследований в/в введения топирамата человеку [11].

Одним из основных этапов на пути создания рациональных индивидуальных режимов терапии в клинике является изучение характера зависимости между степенью эффективности лечения и концентрацией препарата в крови больного. Установление такой зависимости является первоочередной задачей клинической фармакокинетики.

Зависимости между концентрациями в плазме крови и показателями терапевтического отклика или побочных эффектов были установлены для нейролептика амисульпирида, антипсихотическое действие которого сочетается с седативным. Концентрации амисульпирида в плазме крови тесно связаны с дозой и характеризуются незначительными колебаниями, поэтому можно было рекомендовать рутинный мониторинг в плазме крови. Более высокие концентрации наблюдали у женщин, а у людей пожилого возраста отмечены наименее значимые клинические проявления либо терапевтического отклика, либо побочных эффектов [12–14]. Сделано предположение, что (минимальная) пороговая величина терапевтического отклика соответствует концентрации 100 мкг/л [15], при этом в плазме крови пациентов отмечено среднее значение концентрации равное 367 мкг/л [12]. Побочные эффекты, главным образом экстрапирамидные

побочные эффекты (ЭПЭ), наблюдали, когда уровни концентраций ЛС составляли 336 [4], 377 [15] и 395 мкг/л [14]. Установлено, что уровни амисульпирида в плазме крови ниже 320 мкг/л позволяют избежать ЭПЭ [15]. Обзор современных источников указывает, что диапазон концентраций в 200–320 мкг/л является оптимальным для проявления терапевтического действия. При этом побочные эффекты будут минимальны или их вовсе не будет.

Зависимости между концентрациями в плазме крови и показателями терапевтического действия были установлены и для антипсихотического ЛС клозапина. Его уровни в плазме крови в целом связаны с суточной дозой [16], но при этом отмечена достаточная вариация, чтобы сделать невозможным любой точный прогноз концентрации в плазме крови. Уровни клозапина в плазме крови обычно ниже у более молодых пациентов, мужчин [17] и выше у представителей азиатской расы [18]. По некоторым данным, для предупреждения рецидива болезни уровень препарата в плазме крови должен составлять не менее 200 мкг/л [19]. У лиц, устойчивых к действию клозапина, доза должна быть такой, чтобы обеспечить концентрации в плазме крови в диапазоне 350–500 мкг/л. Пациенты с плохой переносимостью клозапина могут выиграть от снижения дозы, главное, чтобы был достигнут вышеупомянутый диапазон концентраций. Верхняя граница целевого диапазона клозапина в плазме крови не определена. Уровни ЛВ в плазме крови, вызывающие изменения в ЭЭГ [20], и выше 1000 мкг/л [21], вызывающие более серьёзные осложнения у пациентов, следует держать на значительно более низком уровне. Как можно было ожидать, другие клозапин-обусловленые побочные эффекты, кроме неврологических, связаны с увеличением уровня концентраций ЛС в плазме крови [22].

Уровни концентраций другого антипсихотика оланзапина, структурно и по действию схожего с клозапином, в плазме крови линейно связаны с суточной дозой, но при этом отмечается значительная вариация [23] с более высокими уровнями у женщин [24] и у пациентов, принимающих препараты, ингибирующие ферменты цитохрома P450 [25, 26]. Для лечения шизофрении (при дозировании один раз в сутки) предполагалось, что уровень концентраций оланзапина должен быть не менее 9,3 мкг/л (проба с минимальной концентрацией). Имеется доказательство, что уровни концентраций ЛС выше 40 мкг/л (отбор пробы через 12 ч после приёма) не обеспечивают больший терапевтический эффект, чем более низкие уровни [27]. Серьёзные токсические проявления встречаются редко, но могут возникнуть, если концентрация оланзапина будет выше 100 мкг/л, а если уровень препарата в плазме крови достигнет 160 мкг/л даже может наступить смерть [28]. Для лечения шизофрении целевой терапевтический диапазон концентраций предложен на уровне 20–40 мкг/л [29].

Доза атипичного нейролептика кветиапина не связана с минимальными концентрациями препарата в плазме крови [30, 31]. При дозировках от 150 до 800 мг/сут средние уровни кветиапина колеблются от 27 до 387 мкг/мл [31–33]. Возраст, пол и сочетанная терапия могут оказать влияние на значимые индивидуальные различия, наблюдаемые при терапевтическом лекарственном мониторинге у женщин [32, 33], пожилых и у пациентов, применяющих ингибиторы CYP3A4 [31, 34], способных с большой вероятностью повысить концентрацию кветиапина. Считается, что минимальные концентрации препарата в плазме крови для оказания клинического эффекта должны составлять не менее 77 мкг/л [34] и 50–100 мкг/л [35]. ЭПЭ наблюдали у женщин с уровнями препарата выше 210 мкг/л [30, 34]. Благодаря короткому периоду полувыведения кветиапина из организма концентрации препарата в плазме крови быстро уменьшаются в течение короткого времени независимо от дозы и максимальной концентрации. Таким образом, максимальные концентрации могут быть более тесно связаны с дозой и с показателями терапевтического действия. Для кветиапина выявлена зависимость между дозой и эффектом, и очевидно, что препарат хорошо переносится в дозах выше разрешённого диапазона [36].

Установлено, что терапевтический диапазон рисперидона (атипичное антипсихотическое средство, производное бензизоксазола) в плазме крови должен составлять 20–60 мкг/л действующего вещества (рисперидон и 9-гидроксирисперидон) [37, 38]. Для обеспечения такого диапазона концентраций требуются пероральные дозы препарата от 3 до 6 мг в сутки [37, 39–41]. Показано, что связывание дофаминовых D2-рецепторов в стриатуме составляет порядка 65 % (минимум, требуемый для терапевтического эффекта) при уровнях в плазме крови около 20 мкг/л [38].

Рисперидон в виде инъекции пролонгированного действия (25 мг/2 недели), по-видимому, обеспечивает уровни препарата в плазме крови в среднем между 4,4 и 22,7 мкг/л [41]. Связывание дофаминовых D2-рецепторов для этой дозы оценивают в диапазоне от 25 до 71 % [38, 42, 43]. Отмечена значительная межиндивидуальная вариация вокруг этих средних значений с очень небольшим числом пациентов, у которых уровни препарата в плазме крови были бы выше указанных значений. Следует обратить внимание на то, что имеются некоторые доказательства, что пролонгированные формы ЛС эффективны, несмотря на кажущиеся субтерапевтические уровни препаратов в плазме крови и связывание с дофаминовыми рецепторами [40].

Зависимость между фармакокинетическими параметрами и показателями терапевтического эффекта была установлена и для производных бензодиазепина. Анализ приведённых данных в исследовании [6] позволяет предположить, что зависимость терапевтиче-

ского эффекта и побочного действия феназепама от постоянного уровня его концентраций в полной мере не определяется нозологическими и синдромальными различиями больных. Вероятно, в большей степени она связана с другими особенностями организма. Исходя из этого предположения, исследованные больные были разделены на группы с преобладанием возбудимых и тормозных типологических особенностей. Корреляции между равновесными уровнями концентраций феназепама в крови больных и эффектами препарата в этих группах выше, чем это характерно для всей выборки больных. Для больных с тормозными личностными и тревожно-мнительными чертами коэффициент корреляции достигает, соответственно, величин 0,62 и 0,72, т. е. он самый высокий для терапевтического эффекта.

Если суммировать все эти данные, можно отметить, что оптимальный терапевтический эффект достигается у больных, у которых постоянные уровни концентраций феназепама в крови не превышают 30–70 нг/мл. Побочные эффекты также достоверно коррелируют с постоянными уровнями концентраций в различных группах больных и наиболее выражены, когда концентрации превышают 100 нг/мл.

В работе [2] подробно характеризуется зависимость между длительностью и выраженностью транквилизирующих эффектов бензодиазепинов и их концентрациями в плазме крови.

В работе [44] описано исследование действия диазепама, лоразепама и плацебо у 15 здоровых волонтёров и у 5 пациентов с тревожными заболеваниями. Тест вождения был проведён через 7 дней терапии. Образцы крови были собраны через 45 минут после проведения теста на вождение, и определены общая (связанная и свободная) концентрации диазепама, дезметилдиазепама, и лоразепама в плазме крови. Все принимающие препарат показали значительное ухудшение показателей вождения по сравнению с принимающими плацебо. Нежелательные эффекты были более ярко выражены после приёма лоразепама. Установлены взаимосвязи между концентрациями в плазме крови диазепама и лоразепама и показателями нежелательных эффектов, оказывающих влияние на качество вождения.

В поисках путей рационализации и ускорения разработки ЛС комплексные идеи фармакокинетического/фармакодинамического (ФК/ФД) моделирования являются многообещающим инструментом. Идеи ФК/ФД моделирования можно применять на всех стадиях доклинического и клинического этапов разработки лекарств. Так, на доклиническом этапе, возможные применения ЛС могут включать *in vivo* оценку эффективности и активности ЛВ, идентификацию биомаркеров, а также выбор ЛФ и оптимизацию режимов дозирования. В клинических исследованиях результаты ФК/ФД моделирования включают в себя описание зависимости доза – концентрация – эффект/токсичность, оценку влияния пищи, возраста и пола, межлекарственные взаимодействия и зависимость между эффективностью препарата и тяжестью заболевания, развитие толерантности и внутрииндивидуальную и межиндивидуальную вариабельность реакции на ЛС. Такие прогностические приложения ФК/ФД могут включать экстраполяцию доклинических данных, моделирование реакций на ЛВ, а также прогноз клинических исследований. Строгое выполнение концепций ФК/ФД моделирования в процессе разработки ЛС предоставляет логическое обоснование, научно обоснованный базис для принятия эффективного решения, касающегося выбора потенциального ЛВ-кандидата, предоставляет максимально выгодную информацию из выполненных экспериментов и исследований и проведение нескольких более направленных клинических исследований с большей эффективностью и меньшими затратами. Таким образом в будущем идеи ФК/ФД моделирования будут играть ключевую роль в оптимизации процесса разработки ЛС [45].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колыванов Геннадий Борисович
ORCID ID: 0000-0002-2571-0047
SPIN-код: 2538-8639
д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Kolyvanov Gennadiy B.
ORCID ID: 0000-0002-2571-0047
SPIN code: 2538-8639
D. Sci. in Biology, Leading researcher of the laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литвин Александр Алексеевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: litbiopharm@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2818-3457
SPIN-код: 6193-5770
д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Litvin Alexander A.
Corresponding author
e-mail: litbiopharm@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-2818-3457
SPIN code: 6193-5770
D. Sci. in Biology, Leading researcher of the laboratory of pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Шевченко Роман Владимирович
ORCID ID: 0000-0003-4646-7733
SPIN-код: 1844-6202
к. м. н., н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Shevchenko Roman V.
ORCID ID: 0000-0003-4646-7733
SPIN code: 1844-6202
PhD in Medicine, Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Раскин Сергей Юрьевич
ORCID ID: 0000-0002-6152-4778
SPIN-код: 5234-7871
к. м. н., н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Raskin Sergey Yu.
ORCID ID: 0000-0002-6152-4778
SPIN code: 5234-7871
PhD in Medicine, Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Бочков Павел Олегович
ORCID ID: 0000-0001-8555-5969
SPIN-код: 5576-8174
к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Bochkov Pavel O.
ORCID ID: 0000-0001-8555-5969
SPIN code: 5576-8174
PhD in Biology, Senior Research Officer of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Жердев Вдадимир Павлович
ORCID ID: 0000-0003-2710-7134
SPIN-код: 2213-9592
д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Zherdev Vladimir P.
ORCID ID: 0000-0003-2710-7134
SPIN-код: 2213-9592
D. Sci. in Medicine, Professor, Head of laboratory pharmacokinetics FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Gabrielsson JL, Weiner DL. Methodology for pharmacokinetic/pharmacodynamic data analysis. *Pharm Sci Technol Today.* 1999 Jun;2(6): 244–252. DOI:10.1016/s1461-5347(99)00162-5.

2. Jann MW, Penzak SR, Cohen LJ. Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents. New York: Springer; 2016.

3. Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications, 4th ed., New York: Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins; 2011.

4. Жердев В.П., Бойко С.С., Константинопольский М.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика ГБ-115 // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2016. – Т. 50. – № 5. – С. 42–46. [Zherdev VP, Boyko SS, Konstantinopolskiy MA et al. Preclinical study of dipeptide anxiolytic GB-115 pharmaceutical compositions: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Khimiko-farmacevticheskiy zhurnal.* 2016;50(5):42–46. (In Russ).] DOI:10.30906/0023-1134-2016-50-5-42-46.

5. Фирсов А.А., Жердев В.П., Портной Ю.А. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. Часть 1, – М.: «Гриф и К»; 2013. – С. 845–855. [Firsov AA, Zherdev VP, Portnoy YuA et al. Rukovodstvo po provedeniyu doklicheskikh issledovaniyi lekarstvennykh sredtsv. Part one. Ed. By Mironov AN. Moscow: Grif i K; 2013. (In Russ).].

6. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. – М.: Наука; 2007. – 381 с. [Seredenin SB, Voronina TA, Neznamov GG, Zhardev VP. Fenazepam: 25 let v medicinskoy praktike. Moscow: Nauka; 2007. (In Russ).].

7. Briley M, Nutt DJ, editors. Anxiolytics. B.: Birkhäuser; 2000.

8. Mandema JW, Kuck MT, Danhof M. Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflectedin their concentration-EEG effect relation-

ship. *Br J Pharmacol.* 1992;105(1):164–170. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14229.x.

9. Яркова М.А., Литвин А.А., Колыванов Г.Б. и др. Поиск взаимосвязи между анксиолитическим действием оригинального производного пирроло[1,2-а]пиразина, лиганда TSPO – ГМЛ-1 и его концентрациями в плазме крови крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – № 2. – С. 52–58. [Yarkova MA, Litvin AA et al. Search of the correlation between anxiolytic effect of original derivative of pyrrolo[1,2-a]pyrazine TSPO-ligand (GML-1) and its concentrations in the rat blood plasma. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;(2):52–58. (In Russ).]. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10014.

10. Bialer M, Twyman RE, White HS. Correlation analysis between anticonvulsant ED50 values of antiepileptic drugs in mice and rats and their therapeutic doses and plasma levels. *Epilepsy & Behavior.* 2004;5(6):866–872. DOI:10.1016/j.yebeh.2004.08.021.

11. Vuu I, Coles LD, Maglalang P et al. Intravenous Topiramate: Pharmacokinetics in Dogs with Naturally Occurring Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science.* 2016;3(107):1–8. DOI: 10.3389/fvets.2016.00107.

12. Bergemann N, Kopitz J, Kress KR, Frick A. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14(3):245-50. DOI:10.1016/j.euroneuro. 2003.09.001.

13. Müller MJ, Eich F, Regenbogen B et al. Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol.* 2009;23(3):278–286. DOI: 10.1177/0269881108089806.

14. Müller MJ, Regenbogen B, Sachse J et al. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study. *Pharmacopsychiatry.* 2006;39(2):41–46. DOI: 10.1055/s-2006-931540.

15. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S et al. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2007;41(8):673–679. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.10.003.

16. Haring C, Fleischhacker WW, Schett P et al. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry.* 1990;147(11):1471–1475. DOI: 10.1176/ajp.147.11.1471.

17. Haring C, Meise U, Humpel C et al. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology.* 1989;99 Suppl:S38-40. DOI: 10.1007/BF00442557.

18. Ng CH, Chong SA, Lambert T et al. An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(3):163–168. DOI: 10.1097/00004850-200505000-00007.

19. Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ et al. Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2006;83(2-3):201–210. DOI: 10.1016/j.schres.2006.01.011.

20. Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract.* 2005;11(5):289-–301. DOI: 10.1097/00131746-200509000-00003.

21. Greenwood-Smith C, Lubman DI, Castle DJ. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *J Psychopharmacol.* 2003;17(2):234–238. DOI: 10.1177/0269881103017002014.

22. Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R et al. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(4):238–243. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32819f8f17.

23. Aravagiri M, Ames D, Wirshing WC, Marder SR. Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection *Ther Drug Monit.* 1997;19(3):307-313. DOI: 10.1097/00007691-199706000-00011.

24. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35(3):19-29.

25. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(2): 63–68. DOI: 10.1055/s-2004-815527.

26. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit.* 2003;25(1):46–53. DOI: 10.1097/00007691-200302000-00007.

27. Mauri MC, Steinhilber CP, Marino R et al. Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. *European Psychiatry.* 2005;20(1):55–60. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.009.

28. Rao ML, Hiemke C, Grasmäder K, Baumann P. Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2001;69(12):580–582. DOI: 10.1055/s-2001-19184.

29. Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens — when does therapeutic become toxic? *J Forensic Sci.* 2000;45(2):418–421.

30. Dragicevic A, Müller MJ, Sachse J, Härtter S, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring (TDM) of quetiapine. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(5):58. DOI:10.1097/00007691-200404000-00012.

31. Hasselstrom J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit.* 2004;26(5): 486–491. DOI: 10.1097/00007691-200410000-00005.

32. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. Int Clin Psychopharmacol. 2006;21(2):81–85. DOI: 10.1097/01.yic.0000188213.46667.f1.

33. Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A et al. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder: a naturalistic study with drug plasma levels. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(14):2207–2213. DOI: 10.1517/14656566.8.14.2207.

34. Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drug. *Ther Drug Monit.* 2004;26(2):156-160. DOI: 10.1097/00007691-200404000-00012.

35. Dragicevic A, Trotzauer D, Hiemke C, Müller MJ. Gender and age effects on quetiapine serum concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2005;38(5):44. DOI:10.1055/s-2003-38084.

36. Sparshatt A, Jones S, Taylor D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs.* 2008;22(1):49–68. DOI: 10.2165/00023210-200822010-00004.

37. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E et al. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit.* 1998;20(4):380-384. DOI: 10.1097/00007691-199808000-00004.

38. Remington G, Mamo D, Labelle A et al. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):396-401. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.3.396.

39. Lane HY, Chiu WC, Chou JC et al. Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(3):209-14. DOI: 10.4088/jcp.v61n0311.

40. Nyberg S, Farde L, Halldin C et al. D2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. *Am J Psychiatry.* 1995;152(2):173–178. DOI: 10.1176/ajp.152.2.173.

41. Taylor D. Risperidone long-acting injection in practice – more questions than answers? *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2006;114(1):1–2. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00810.x.

42. Gefvert O, Eriksson B, Persson P et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta TM) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(1): 27–36. DOI: 10.1017/S1461145704004924.

43. Medori R, Mannaert E, Gründer G. Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(4):233–240. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.10.006.

44. Joris C. Verster, Roth T. Blood drug concentrations of benzodiazepines correlate poorly with actual driving impairment. *Sleep Medicine Reviews.* 2013;17(2):153–159. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.05.004.

45. Meibohm B, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies in drug product development. *J Pharm Sci.* 2002;91(1):18–31. DOI: 10.1002/jps.1167.

Влияние димерного миметика фактора роста нервов ГК-2 на микроциркуляцию в скелетной мышце в условиях модели ишемии задней конечности у крыс

Цорин И. Б., Ефимова А. О., Пекельдина Е. С., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. *Цель исследования.* В опытах на модели ишемии задней конечности у крыс изучить влияние агониста TrkA-рецепторов димерного дипептидного миметика 4-ой петли NGF соединения ГК-2 на микроциркуляцию в ишемизированной скелетной мышце. *Методы.* Ишемию задней конечности вызывали у белых беспородных крыс самцов резекцией бедренной артерии. Соединение ГК-2 вводили в/б в дозе 1 мг/кг/сут в течение 14 дней. Показатели микроциркуляции регистрировали с помощью компьютерного лазерного анализатора «ЛАКК-ОП2». Регистрацию осуществляли одновременно в интактной и оперированной конечности до операции, через 1 и 14 суток после неё. *Результаты.* В условиях модели ишемии задней конечности показано, что соединение ГК-2 к 14-му дню после операции практически полностью восстанавливает показатель перфузии и коэффициент его вариации в ишемизированной мышце до уровня интактной контрлатеральной конечности. *Заключение.* Можно полагать, что противоишемическое действие соединения ГК-2 связано с восстановлением микроциркуляции в результате усиления процессов неоангиогенеза.

Ключевые слова: NGF; ГК-2; микроциркуляция; показатель перфузии; коэффициент вариации; ишемия задней конечности; неоангиогенез

Для цитирования:
Цорин И.Б., Ефимова А.О., Пекельдина Е.С., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А. Влияние димерного миметика фактора роста нервов ГК-2 на микроциркуляцию в скелетной мышце в условиях модели ишемии задней конечности у крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2020. – № 4. – С. 9–13. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-9-13

Effect of nerve growth factor dimeric mimetic GK-2 on microcirculation in skeletal muscle on the hind limb ischemia model in rats

Tsorin IB, Efimova AO, Pekeldina ES, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA
FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Abstract. *The purpose of the study.* In experiments on a hind limb ischemia model in rats, the effect of the TrkA-receptor agonist of the NGF 4th loop dimeric dipeptide mimetic compound GK-2 has been studied on microcirculation in ischemic skeletal muscle. *Methods.* the Hind limb ischemia was caused in white male mongrel rats by the femoral artery resection. The compound GK-2 was administered intravenously (1 mg/kg/day during 14 days). Microcirculation parameters were recorded using a computer laser analyzer "LAKK-OP2". Registration was carried out simultaneously in the intact and operated limb before the operation, 1 and 14 days after it. Results. In the conditions of the hind limb ischemia model, it was shown that the compound GK-2 almost completely restored the perfusion index and its variation coefficient in the ischemic muscle to the intact contralateral limb level by the 14th day after surgery. *Conclusion.* It can be assumed that the anti-ischemic effect of the compound GK-2 is associated with the restoration of microcirculation as a result of increased neoangiogenesis.

Keywords: NGF; GK-2; microcirculation; perfusion index; variation coefficient; hind limb ischemia; neoangiogenesis

For citations:
Tsorin IB, Efimova AO, Pekeldina ES, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA. Effect of nerve growth factor dimeric mimetic GK-2 on microcirculation in skeletal muscle on the hind limb ischemia model in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2020;(4):9–13. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-9-13

Введение

Хронические ишемические состояния, в том числе хроническая ишемия нижних конечностей, занимают одно из лидирующих положений в структуре летальности в экономически развитых странах мира. Одним из возможных подходов к лечению такого рода больных является использование лекарственных средств, стимулирующих ангиогенез и, таким образом, восстанавливающих кровоснабжение ишемизированных тканей [1]. С этой целью могут быть использованы экзогенные аналоги эндогенных факторов роста или химические соединения, активирующие эти факторы [2]. Одним из таких эндогенных веществ является нейротрофин, получивший название фактор роста нервов (NGF). NGF стимулирует пролиферацию, миелинизацию нейронов, регулирует синаптическую пластичность. Помимо ЦНС и периферической нервной системы акцептором эффектов NGF является сердечно-сосудистая система. В значительном количестве исследований показано, что этот нейротрофин синтезируется и экскретируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, а на их клеточной мембране представлены специфичные для NGF TrkA рецепторы, посредством взаимодействия с которыми NGF активирует PI3K-Akt, Ras-MAPK и PLCγ1-IP3 внутриклеточные сигнальные пути, запускающие неоангиогенез [3, 4]. В частности, на изолированных эндотелиальных клетках микрососудов человека было показано, что NGF стимулирует пролиферацию клеток [5]. В опытах на мышах NGF стимулировал ангиогенез в зоне ишемии, вызванной окклюзией бедренной артерии [6]. Однако применение NGF в качестве лекарственного средства проблематично ввиду его высокой себестоимости. В результате многолетних фундаментальных исследований в

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» был синтезирован димерный дипептидный миметик 4-ой петли NGF, обладающий свойствами агониста TrkA рецепторов – соединение ГК-2 [7]. Согласно данным фармакологических исследований, соединение ГК-2 обладает выраженной нейропротективной активностью *in vitro* и *in vivo* [8], которая связана с его способностью активировать TrkA-сопряжённый PI3K-Akt внутриклеточный сигнальный путь [9].

Ранее в опытах *in vitro* на культуре изолированных клеток эндотелия человека HUVEC нами было показано, что соединение ГК-2 стимулирует тубулогенез, который является начальной стадией ангиогенеза, препятствует развитию апоптоза и по своей ангиогенной активности не уступает эталонному нейтрофину NGF. В опытах на модели ишемии задней конечности у крыс было показано, что соединение инициирует пролиферацию кровеносных сосудов в ишемизированной мышце и уменьшает интенсивность ишемического повреждения [10, 11]. Можно было предложить, что увеличение васкуляризации ишемизированной мышцы под влиянием ГК-2 улучшает кровоснабжение ткани и именно с этим связано его противоишемическое действие.

Цель исследования

В опытах на модели ишемии задней конечности у крыс изучить влияние агониста TrkA-рецепторов димерного дипептидного миметика 4-ой петли NGF соединения ГК-2 на микроциркуляцию в ишемизированной скелетной мышце.

Материалы и методы

Животные. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 200–220 г, полученных из Филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животных содержали в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24,1986 (86/609/EEC)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животные были рандомизированы на 2 группы: 1-я — контроль с ишемией задней конечности ($n = 8$); 2-я — животные с ишемией задней конечности, получавшие ГК-2 ($n = 8$).

Модель ишемии задней конечности. Ишемию задних конечностей у анестезированных крыс (тиопентал натрия, 50 мг/кг, в/б) вызывали путём одномоментной резекции участка бедренной артерии, после чего рану послойно ушивали. Соединение ГК-2 (1 мг/кг) вводили внутрибрюшинно в течение 14 дней от момента резекции бедренной артерии. Первую инъекцию осуществляли через 1 час после окончания операции. Контрольным животным по аналогичной схеме внутрибрюшинно вводили 0,3 мл изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида.

Метод измерения микроциркуляции. Оценку микроциркуляции в тканях организма проводили методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАКК-ОП2» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.395. В ходе эксперимента осуществлялась одновременная регистрация диагностических показателей микроциркуляции крови в интактной и оперированной задней конечностях наркотизированной крысы (хлорал гидрат 350 мг/кг в/б). Световодный зонд фиксировали на средней трети двухглавой мышцы бедра, измерения проводили до резекции бедренной артерии, через 1 и 14 суток после неё в трёх точках на каждой конечности. Длительность записи показателей микроциркуляции в каждой точке составляла 8 минут. При оценке микрокровотока рассчитывались: показатель перфузии (M) в перфузионных единицах (п.ед.), его среднеквадратическое отклонение (σ) и коэффициент вариации (Kv).

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов проводили следующим образом. Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро—Уилка, гомогенность дисперсий — по Левену. Так как результаты измерений микроциркуляции крови были распределены по нормальному закону и дисперсии выборок были гомогенны, то для определения значимости различий использовали дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену—Кейлсу. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ранее мы показали, что соединение ГК-2 улучшает васкуляризацию мышцы в условиях ишемии [10, 11]. Оказалось, что у животных, получавших соединение ГК-2, суммарная длина капиллярного русла в повреждённой мышце статистически значимо больше ($p = 0,003$), чем у контрольных животных – 19 531 (16 085÷24 511) и 14 456 (10 901÷17 404) мкм/мм^2, соот-

ветственно. Количество сосудов в 1 мм^2 ишемизированной ткани у животных, получавших соединение ГК-2, также было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем в контроле: 70 (70÷78) и 53 (50÷57), соответственно (табл. 1). Математический анализ полученных результатов свидетельствует о том, что

Таблица 1

Влияние димерного дипептидного миметика 4-ой петли NGF соединения ГК-2 (1 мг/кг/сут в течение 14 дн. в/б) на васкуляризацию ишемизированной икроножной мышцы крысы

Показатель	Контроль, $n = 13$	Соединение ГК-2, $n = 10$
Суммарная длина капиллярного русла, мкм/мм^2	14 456 10 901÷17 404	19 531* 16 085÷24 511
Количество сосудов/мм^2	53 50÷57	70* 70÷78
Индекс васкуляризации	14 725 9 030÷19 630	27 794* 25 218÷35 941

Примечания: Показаны медианы, нижний и верхний квартили; * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю по критерию Манна—Уитни.

интенсивность васкуляризации ишемизированной ткани у животных, получавших соединение ГК-2, практически в 2 раза выше, чем в контроле – индекс васкуляризации составляет 27 794 (25 218÷35 941) и 14 725 (9 030÷19 630), соответственно ($p < 0,001$). Полученные данные позволяют говорить о выраженной ангиогенной активности изучаемого соединения, что подтверждается результатами световой микроскопии. Если у контрольных животных в повреждённой мышце сосуды полнокровны, околососудистый отёк хорошо выражен, капилляры извитые, мелкие, тонкие, плохо различимы, то у крыс, получавших ГК-2, эндотелий сосудов чётко выражен, капиллярная сеть хорошо различима, капилляры идут прямо и располагаются вдоль мышечных волокон [10, 11].

Анализ результатов, полученных при измерении микроциркуляции, показал, что в контрольной и основной группах животных, до резекции бедренной артерии различия между конечностями в интенсивности микроциркуляции отсутствовали (табл. 2). Через сутки после резекции бедренной артерии в обеих группах в ишемизированной конечности наблюдалось резкое снижение перфузии, однако у крыс, получавших ГК-2, оно было статистически значимо меньше. Так, если в контрольной группе падение показателя перфузии по отношение к интактной конечности составляло -8,37±0,34 п.ед., то у крыс, получавших ГК-2, снижение этого показателя составляло –6,49±0,34 п.ед. ($p \leq 0,05$). К 14-м суткам после операции в обеих группах наблюдалось уменьшение различий показателя перфузии между интактной и оперированной конечностями. Однако в контрольной группе это восстановление было частичным, тогда как у крыс, получавших ГК-2, различия между интактной и ишемизированной конечностями практически исчезали (см. табл. 2). Так, если у животных, получавших соединение ГК-2, различие показателя перфузии в конечностях составляло 0,15±0,19 п.ед. ($p > 0,05$), то в контрольной группе 3,78±0,19 п.ед. ($p \leq 0,05$).

Можно полагать, что восстановление показателя перфузии под влиянием соединения ГК-2 связано с тем, что оно, активируя TrkA-рецепторы, запускает сопряжённый с ними PI3K-Akt внутриклеточный сигнальный путь и, таким образом усиливает ангиогенез в ишемизированной мышечной ткани [7, 9].

Значительный интерес представляют изменения коэффициента вариации показателя микроциркуляции. Через сутки после резекции бедренной артерии Kv увеличивается в ишемизированной конечности в обеих группах в одинаковой степени, что указывает на усиление напряжённости регуляторных процессов в сосудистом русле [12]. Через 14 суток после операции у крыс, получавших изучаемое соединение, Kv в обеих конечностях был одинаков, тогда как в контрольной группе различие между конечностями уменьшалось по сравнению с 1-и сутками, однако оставалось значительным (табл. 2). Так, если у контрольных животных увеличение Kv в ишемизированной конечности через 1 и 14 суток составляло +11,8±1,1 и + 6,1±1,0 %, соответственно, то у крыс, получавших соединение ГК-2, эти показатели составляли +12,1±1,1 и 0,0±1,0 % ($p \leq 0,05$), соответственно.

Таблица 2

Влияние соединения ГК-2 (1 мг/кг/сут в течение 14 дн., в/б) на различие показателей микроциркуляции между интактной и ишемизированной задними конечностями крыс

Соединение	Показатель	До операции	Через 1 сут после операции	Через 14 сут после операции
Контроль, $n = 8$	Показатель перфузии, п.ед.	–0,25±0,20	–8,37±0,34#	–3,78±0,19#$
	Kv, %	–0,1±0,5	+11,8±1,2#	+6,1±1,0#$
ГК-2, $n = 8$	Показатель перфузии, п.ед.	–0,13±0,20	–6,49±0,34*#	–0,15±0,19*$
	Kv, %	+0,7±0,5	+12,2±1,1#	0,0±1,0*$

Примечания: Показаны медианы, нижний и верхний квартили; * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю; # –$p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции; $ – $p \leq 0,05$ по отношению к уровню через 1 сут после операции.

Таким образом, в условиях модели ишемии задней конечности у крыс соединение ГК-2 стимулирует васкуляризацию поражённой мышцы, ускоряет восстановление микроцикуляции, нормализует регуляторные процессы в микрососудистом русле ишемизированной конечности. Противоишемическое действие изучаемого соединения, по-видимому, связано с восстановлением микроциркуляции в результате усиления процессов неоангиогенеза.

Выводы

1. Димерный дипептидный миметик 4-й петли NGF соединение ГК-2 (1 мг/кг/сут в течение 14 дн., в/б) стимулирует восстановление кровоснабжения ишемизированной задней конечности.

2. Одним из возможных механизмов противоишемического действия соединения ГК-2 является восстановление микроциркуляции, связанное с усилением процессов неоангиогенеза.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цорин Иосиф Борисович
ORCID ID: 0000-0002-3988-7724
SPIN-код: 4015-3025
д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Tsorin Iosif B.
ORCID ID: 0000-0002-3988-7724
SPIN code: 4015-3025
D. Sci. in Biology, Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Ефимова Алёна Олеговна
ORCID ID: 0000-0002-0548-8231
SPIN-код: 6877-0056
к. м. н., н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Efimova Alena O.
ORCID ID: 0000-0002-0548-8231
SPIN code: 6877-0056
PhD in Medicine, Research Officer of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Пекельдина Евгения Сергеевна
SPIN-код: 3225-9216
н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Pekeldina Eugenia S.
SPIN code: 3225-9216
Researcher Scientist of Laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Вититнова Марина Борисовна
ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
SPIN-код: 1901-8919
к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Vititnova Marina B.
ORCID ID: 0000-0002-7407-7516
SPIN code: 1901-8919
PhD in Biology, Senior Research Officer of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Крыжановский Сергей Александрович
Автор, ответственный за переписку
e-mail: SAK-538@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
SPIN-код: 6596-4865
д. м. н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Kryzhanovskii Sergey B.
Corresponding author
e-mail: SAK-538@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-2832-4739
SPIN code: 6596-4865
D. Sci. in Medicine, Head of laboratory of pharmacological screening screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Ko SH, Bandyk DF. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg*. 2014; 27(1): 23–31. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2014.10.001.

2. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Терапевтический ангиогенез: достижения, проблемы перспективы // *Кардиологический вестник*. 2007;2(2(14)):5–14. [Parfenova EV, Tkachuk VA. Therapeutic angiogenesis: advaces, problems, prospects. *Cardiological bulletin*. 2007;2(2(14)): 5–15. (In Russ).].

3. Blais M, Lévesque P, Bellenfant S et al. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3 and glial-derived neurotrophic factor enhance angiogenesis in a tissue-engineered in vitro model. Tissue Eng Part A. 2013;19(15-16):1655–1664. DOI: 10.1089/ten.tea.2012.0745.

4. Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Сердечно-сосудистые эффекты фактора роста нервов // *Физиология человека*. 2011;37(3):109–128. [Kryzhanovskii SA, Vititnova MB. Cardiovascular effects of nerve growth factor. *Human Physiology*. 2011;37(3):109–128. (In Russ).].

5. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP, Weltman H, Farber EM. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *Arch Dermatol Res*. 2001:293(6); 291–295. DOI: 10.1007/s004030100224.

6. Emanueli C, Salis MB, Pinna A et al. Nerve growth factor promotes angiogenesis and arteriogenesis in ischemic hindlimbs. *Circulation*. 2002;106(17):2257–2262. DOI: 10.1161/01.cir.0000033971.56802.c5.

7. Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Новые низкомолекулярные миметики фактора роста нервов // *Доклады Академии наук*. 2010;434(4):549–552. [Gudasheva TA, Antipova TA, Seredenin SB. Novel low-molecular-weight mimetics of the nerve growth factor. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2010;434(1):262–265. (In Russ).].

8. Gudasheva TA, Povarnina PYu, Antipova TA, Seredenin SB. A novel dimeric dipeptide mimetic of the nerve growth factor exhibits pharmacological effects upon systemic administration and has no side effects accompanying the neurotrophin treatment. *Neuroscience & Medicine*. 2014;5(02):101–108. DOI: 10.4236/nm.2014.52013.

9. Гудашева Т.А., Антипова Т.А., Константинопольский М.А. и др. Оригинальный дипептидный миметик фактора роста нервов ГК-2 избирательно активирует пострецепторные пути TrkA, не вызывая побочных действий полноразмерного нейротрофина // *Доклады Академии наук*. 2014;456(2):231–235. [Gudasheva TA, Antipova TA, Konstantinopolsky MA et al. Nerve growth factor novel dipeptide mimetic GK-2 selectively activates TrkA postreceptor signaling pathways and does not cause adverse effects of native neurotrophin. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2014;456(1):88–91. (In Russ).]. DOI: 10.7868/S0869565214140254.

10. Крыжановский С.А., Антипова Т.А., Цорин И.Б. и др. Ангиогенные эффекты димерного дипептидного миметика четвертой петли фактора роста нервов // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2016;161(4):503–507. [Kryzhanovskii SA, Antipova TA, Tsorin IB. et al. Angiogenic effects of dimeric dipeptide mimetic of loop 4 of nerve growth factor. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(4):503–507. (In Russ).].

11. Пекльдина Е.С., Ионова Е.О., Мирошкина И.А. и др. Противоишемические свойства агониста TrkA-рецепторов миметика 4-ой петли фактора роста нервов // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018;(2):16–21. [Pekeldina ES, Ionova EO, Mirochkina IA et al. Antiischemic properties of the TrkA-receptor agonist, the nerve growth factor 4th loop mimetic. *Farmakokinetica i farmacodinamica*. 2018;(2):16–21. (In Russ).].

12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния диагности состояния микроциркулярно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. – М.: Книжный дом «Либроком»; 2014. – 488 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya diagnosti sostoyaniya mikrocirkulyarno-tkanevyh sistem. Kolebaniya, informaciya, nelinejnost'. Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: Knizhnyj dom «Librokom»; 2014. 488 (In Russ).].

Изучение действия соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом

Воронина Т.А., Литвинова С.А., Ковалев И.Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Изучено действие леветирацетама (производное 4-фенилпирролидона) и его оригинального аналога – соединения ГИЖ-290 на первично-генерализованную эпилептическую активность (ЭпА) в структурах мозга крыс (сенсомоторная зона коры, дорзальный отдел гиппокампа – поле CA3 и латеральное поле гипоталамуса) на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом. Установлено, что ЭпА после введения бемегрида появляется через 1–2 мин в виде продолжительных генерализованных высокоамплитудных разрядов и регистрируется в течение 3 часов. ГИЖ-290 (5 мг/кг, внутрибрюшинно, через 15 мин после бемегрида) вызывает достоверное ($p \leq 0,05$) уменьшение числа эпилептических разрядов в коре и на уровне тенденции в гиппокампе, что сопровождается уменьшением амплитуды Эпи разрядов. Леветирацетам в дозе 200 мг/кг достоверно не изменяет выраженность пароксизмальной активности (число судорожных разрядов и их длительность), вызванной бемегридом..

Ключевые слова: леветирацетам; соединение ГИЖ-290; фенил-пирролидон; бемегрид; ЭЭГ модель судорог; эпилепсия

Для цитирования:
Воронина Т.А., Литвинова С.А., Ковалев И.Г. Изучение действия соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020;(4):14–18. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-14-18

Effect of the compound GIZH -290 and levetiracetam on epileptic activity in rat brain structures on EEG models of bemegrid-induced seizures

Voronina TA, Litvinova SA, Kovalev IG

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. The effect of levetiracetam (a derivative of 4-phenylpyrrolidone) and its original analog, the compound GIZH-290, on primary generalized epileptic activity (EpA) in rat brain structures (sensorimotor cortex, dorsal hippocampus-CA3 field and lateral hypothalamus field) on EEG models of bemegrid-induced seizures was studied. It was found that EpA, after the introduction of bemegrid, appears in 1–2 minutes in the form of prolonged generalized high-amplitude discharges and is registered within 3 hours. GIZH-290 (5 mg/kg, intraperitoneal, 15 minutes after bemegrid) causes a significant ($p < 0.05$) decrease in the number of epileptic discharges in the cortex and at the level of the trend in the hippocampus, which is accompanied by a decrease in the amplitude of the Epi-discharges. Levetiracetam at a dose of 200 mg / kg does not significantly change the severity of paroxysmal activity (the number of convulsive discharges and their duration) caused by bemegrid.

Keywords: levetiracetam; GIZH -290 compound; phenyl-pyrrolidone; bemegrid; EEG model of seizures; epilepsy

For citations:
Voronina TA, Litvinova SA, Kovalev IG. Effect of the compound GIZH -290 and levetiracetam on epileptic activity in rat brain structures on EEG models of bemegrid-induced seizures. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2020;(4):14–18. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-14-18

Введение

В настоящее время производное 4-фенилпирролидона — леветирацетам (ЛЕВ), наряду с вальпроатами и карбамазепином, является противоэпилептическим препаратом (ПЭП) первой линии и применяется как при монотерапии для лечения парциальных и генерализованных судорог, так и при комбинации с другими ПЭП [1–3]. ЛЕВ имеет целый ряд преимуществ перед другими ПЭП: низкая токсичность, способность преодолевать фармакорезистентость при лечении некоторых форм эпилепсии традиционными ПЭП, возможность комбинирования с другими ПЭП и возможность применения у пациентов, находящихся на политерапии со смешанными медицинскими проблемами (заболевания печени, онкология и др.) [1–3].

В отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» с целью поиска новых ПЭП был синтезирован аналог леветирацетама — оригинальное производное 4-фенилпирролидона — соединение ГИЖ-290 (2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты), а в лаборатории психофармакологии установлено, что соединение ГИЖ-290 в диапазоне доз 2,5–10 мг/кг обладает отчётливой противосудорожной активностью и также как ЛЕВ (600 мг/кг) оказывает эффект в тестах антагонизма с пилокарпином и литий-пилокарпином [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение действия соединения ГИЖ-290 в сравнении с леветирацетамом на первично-генерализованную эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом.

Материалы и методы

Животные. Исследование проводили на аутбредных половозрелых крысах самцах массой 220–250 г, полученных из питомника Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская об-

ласть). Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утверждёнными постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. № 51. Организацию и проведение работы осуществляли в соответствии с международными и российскими нормативно-правовыми документами: Приказом Минздрава РФ №199 от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Протокол № 1 от 31.01.2020).

Методика исследования. Эксперимент проводили согласно Методическим рекомендациям по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств [5]. Для регистрации ЭЭГ в структуры мозга крысы — сенсомоторная зона коры, дорзальный отдел гиппокампа, поле CA3 и латеральное поле гипоталамуса — вживлялись долгосрочные электроды. Операции по вживлению долгосрочных электродов в структуры мозга крыс осуществляли под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг) с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа мозга крыс. Индифферентный электрод, используемый при монополярной записи, помещался в носовой кости черепа. Корковые электроды изготавливались из нихромовой проволоки диаметром 120 мкм, в лаковой изоляции. Кончик электрода зачищался. В качестве подкорковых электродов использовалась нихромовая проволока диаметром 70–90 мкн. Концы электродов припаивались к серебряным штырькам, которые крепились на поверхности черепа зубным висфат-цементом протакрилом. Запись биоэлектрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Для того, чтобы избежать артефактов от движения штырьков, использовались специальные пружинные контакты.

Эксперимент по созданию судорожной активности проводили на 4-й день после операции по вживлению электродов. Сначала у крыс в течение 15 мин до введения бемегрида осуществляли фоновую запись ЭЭГ структур мозга. Затем крысам вводили бемегрид в дозе 10 мг/кг (внутрибрюшинно) и регистрировали на протяжении 3 ч вызванную бемегридом ЭпА в структурах мозга, (контрольная группа). В опытных группах ГИЖ-290 и препарат сравнения ЛЕВ вводили внутрибрюшинно через 15 мин после введения бемегрида. Запись ЭЭГ после введения исследуемых веществ продолжалась в течение 3 ч. В электрограммах каждой из структур анализировали от 3- до 5-минутных интервалов.

Для регистрации ЭЭГ в структурах мозга использовался 21-канальный аппаратно-программный комплекс для топографического картирования электрической активности мозга «НЕЙРО-КМ» (Россия), с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,3, работающий на базе IBM PC. Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы «BRAINSYS». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и её визуальное редактирование, включающее фильтрацию (использовался полосовой фильтр в интервале частот от 32 до 1,5 Гц), выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ; спектральный анализ ЭЭГ и статистическую обработку полученных результатов. Регистрировали следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга: число пароксизмальных разрядов за 1 минуту и длительность одного разряда.

Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно: соединение ГИЖ-290 в дозах 2,5 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг, и леветирацетам в дозе 200 мг/кг. Были использованы следующие группы животных:

1. Контроль – Бемегрид (10 мг/кг) + физиологический раствор;
2. Опытная группа – Бемегрид (10 мг/кг) + ГИЖ-290 (2,5 мг/кг);
3. Опытная группа – Бемегрид (10 мг/кг) + ГИЖ-290 (5 мг/кг);
4. Опытная группа – Бемегрид (10 мг/кг) + ГИЖ-290 (10 мг/кг);
5. Опытная группа – Бемегрид (10 мг/кг) + леветирацетам (200 мг/кг).

Статистическая обработка результатов

После проверки на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка достоверность отличий между группами определяли методом двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При статистической обработке экспериментальных данных использовали критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Подсчитывались средние значения и стандартные ошибки среднего (стандартное отклонение) (M±s.e.m.). Различия между экспериментальными группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

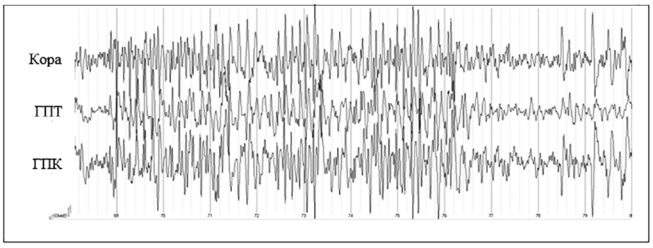
Анализ биоэлектрической активности мозга крыс показал, что после введения бемегрида в дозе 10 мг/кг у крыс во всех исследуемых структурах (сенсомоторная, двигательная зона коры, дорзальный отдел гиппокампа и латеральное поле гипоталамуса) отмечалось наличие генерализованных эпилептических разрядов. ЭпА появлялась через 1–2 мин после введения бемегрида и характеризовалась синхронно возникающими пароксизмальными разрядами высокоамплитудных острых и медленных волн. По времени возникновения

Таблица 1

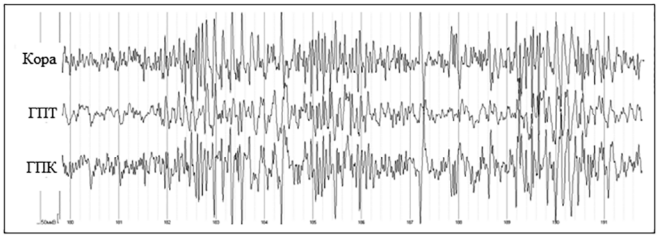
Влияние бемегрида (10 мг/кг, в/б) на развитие разрядной эпилептической активности в структурах мозга крыс

Структуры мозга	Число разрядов за минуту	Продолжительность разрядов ЭпА, с
Бемегрид через 15 мин		
Кора	38,42 ± 1,32	9,61 ± 0,59
ГПТ	38,54 ± 2,77	4,78 ± 0,27
ГПК	45,35 ± 2,73	6,50 ± 0,32
Бемегрид через 1 ч		
Кора	34,39 ± 1,94	6,53 ± 0,71*
ГПТ	27,45 ± 2,73*	4,72 ± 0,82
ГПК	35,46 ± 3,00	5,03 ± 0,34
Бемегрид через 3 ч		
Кора	27,78 ± 1,96*	7,9 ± 0,68
ГПТ	16,8 ± 1,13*	2,7 ± 0,25*
ГПК	29,56 ± 1,11*	4,88 ± 0,56

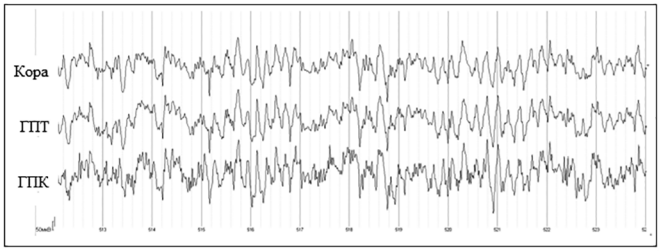
Примечания: кора — сенсомоторная область коры; ГПТ — латеральное поле гипоталамуса; ГПК — поле CA3 дорзального гиппокампа; * — достоверность отличий от показателей, регистрируемых через 15 мин после введения бемегрида, при $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента).



Через 15 минут после введения бемегрида



Через 1 час после введения бемегрида



Через 3 часа после введения бемегрида

Рис. 1. Эпилептическая активность мозга крыс, вызванная бемегридом (10 мг/кг, в/б)
Примечания: Кора — сенсомоторная область коры; ГПТ — латеральное поле гипоталамуса; ГПК — поле CA3 дорзального гиппокампа

разрядов не наблюдалось различий между структурами, что свидетельствовало о синхронности возникновения эпилептических разрядов (табл. 1, рис. 1).

ЭпА, вызванная бемегридом, регистрировалась на протяжении 3 часов записи ЭЭГ (см. табл. 1, рис. 1). Через 15 мин после введения бемегрида отмечалось наличие генерализованных разрядов во всех исследуемых структурах, с преобладанием их по количеству в гиппокампе (до 45 разрядов за минуту). Однако наиболее продолжительные разряды отмечались в коре — до 9,6 с.

Через 1 ч после введения бемегрида высокая ЭпА в мозге сохранялась, однако имела тенденцию к снижению в гипоталамусе и гиппокампе приблизительно на 10 разрядов/мин в каждой. В коре количество разрядов не уменьшалось, но их длительность снижалась с 9,6 до 6,5 с по сравнению с показателями через 15 мин после введения бемегрида (см. табл. 1, рис. 1).

Через 3 ч после введения бемегрида наблюдалось затухание разрядной ЭпА, что регистрировалось по уменьшению количества разрядов в коре, гиппокампе и особенно в гипоталамусе. При этом продолжительность разрядов уменьшалось только в гипоталамусе, но их амплитуда снижалась во всех трёх структурах (см. табл. 1, рис. 1).

Таким образом, ЭпА, вызванная бемегридом, проявляющаяся в виде продолжительных генерализованных высокоамплитудных разрядов, появлялась через 1–2 мин после его введения и регистрировалась на протяжении всей записи ЭЭГ — в течение 3 ч. К третьему часу регистрации разрядная ЭпА, вызванная бемегридом, снижалась, но сохранялась в виде генерализованных низкоамплитудных разрядов.

При изучении влияния соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность, вызванную бемегридом, согласно протоколу эксперимента соединение ГИЖ-290 и леветирацетам вводили через 15 мин после бемегрида.

Установлено, что через 1 ч после введения ГИЖ-290 в дозе 2,5 мг/кг на фоне развёрнутой ЭлА, вызванной бемегридом, не наблюдалось снижения числа разрядов и их длительности ни в одной из исследуемых структур мозга (табл. 2). На фоне введения ГИЖ-290 в дозе 5 мг/кг статистически достоверное снижение числа разрядов регистрировалось в коре и снижение числа разрядов (на уровне тенденции) в гиппокампе. При этом длительность разрядов при введении ГИЖ-290 в данной дозе не изменялось ни в одной из исследуемых структур (табл. 2, рис. 2).

Через 1 ч после введения леветирацетама в дозе 200 мг/кг не наблюдалось достоверного снижения пароксизмальной активности ни в одной из исследуемых структурах мозга в сравнении с контрольными показателями (введение бемегрида). Тенденция к увеличению числа разрядов на фоне леветирацетама наблюдалась в гипоталамусе и гиппокампе (табл. 3).

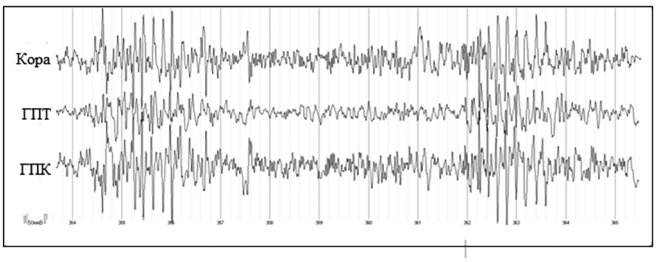
Таким образом, установлено, что на ЭЭГ модели первично-генерализованной судорожной активности,

Таблица 2

Влияние соединения ГИЖ-290 на вызванную бемегридом эпилептическую активность в структурах мозга крыс

Группы	Показатели	Кора	Гипоталамус	Гиппокамп
Контроль Бемегрид через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	34,39 ± 1,94	27,45 ± 2,73	30,46 ± 3,00
	Продолжительность разрядов ЭпА, с	6,53 ± 0,71	4,72 ± 0,82	5,03 ± 0,34
Бемегрид + ГИЖ-290 (2,5 мг/кг) через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	34,43 ± 1,68	33,15 ± 2,42	28,02 ± 1,46
	Продолжительность разрядов ЭпА, с	6,38 ± 0,48	4,52 ± 0,87	5,98 ± 0,62
Бемегрид + ГИЖ-290 (5 мг/кг) через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	25,54 ± 1,27*	20,85 ± 2,45	23,13 ± 2,05 $p = 0,08$
	Продолжительность разрядов ЭпА, с	7,39 ± 1,12	3,39 ± 0,71	6,25 ± 0,89

Примечание: * — достоверность отличий от группы «Контроль Бемегрид», при $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента)



Бемегрид + ГИЖ-290 (5 мг/кг)

Рис. 2. Влияние ГИЖ-290 (5 мг/кг) на эпилептическую активность мозга крыс через 1 ч после введения бемегрида

Примечания: кора — сенсомоторная область коры; ГПТ — латеральное поле гипоталамуса; ГПК — поле CA3 дорзального гиппокампа

вызванной бемегридом – аналептиком центрального действия, влияющего на систему ГАМК, соединение ГИЖ-290 в дозе 5 мг/кг вызывает достоверное ($p \leq 0,05$) уменьшение числа эпилептических разрядов в коре и на уровне тенденции в гиппокампе, что сопровождается уменьшением амплитуды Эпи разрядов. Препарат сравнения ЛЕВ в дозе 200 мг/кг достоверно не изменяет регистрируемые показатели пароксизмальной активности, вызванной бемегридом.

Согласно современным представлениям, системы ГАМК и глутамата, обеспечивающие баланс между тормозным и возбуждающим воздействием, рассматриваются как наиболее значимые механизмы судорожных состояний [1, 6 ,7]. В частности, ионотропные $ГАМК_A$-рецепторы, обеспечивающие как фазовое, так и тоническое торможение, являются мишенями для действия многих ПЭП [3, 7].

Ранее нами было показано [8], что ЛЕВ и ГИЖ-290 оказывают разнонаправленное влияние на уровни ГАМК в гиппокампах интактных крыс. Установлено, что после введения ЛЕВ в ткани гиппокампа увеличиваются концентрации глутамата, глицина и ГАМК, тогда как ГИЖ-290 вызывает снижение уровня ГАМК. При использовании радиолигандного анализа установлено, что ЛЕВ вызывает почти полное восстановление плотности ионотропных $ГАМК_A$- и NMDA-рецепторов, сниженных судорогами, вызванными литием-пилокарпином, тогда как ГИЖ-290 не оказывает влияния на сниженную судорогами плотность NMDA- и $ГАМК_A$- рецепторов. Вместе с тем, в отличие от ЛЕВ, соединение ГИЖ-290 восстанавливает плотность $ГАМК_B$-рецепторов до уровня интактного контроля [9]. Известно, что $ГАМК_B$-рецепторы, связанные с калиевым каналом, обнаруживаются пресинаптически, и, таким образом, модулируют синаптическое высвобождение нейромедиаторов и играют существенную роль в контроле парциальных тонико-клонических судорог [10, 11]. Показано также, что механизм действия ЛЕВ связан с влиянием на синаптический везикулярный протеин SV2A в пресинаптическом нервном окончании, который модулирует экзоцитоз нейромедиаторов, как возбуждающего, так и тормозного типа [12–14].

Таким образом, можно полагать, что различие в противосудорожных эффектах ЛЕВ и ГИЖ-290, вы-

Таблица 3

Влияние леветирацетама (ЛЕВ) на эпилептическую активность мозга крыс, вызванную бемегридом

Группы	Показатели	Кора	Гипоталамус	Гиппокамп
Контроль Бемегрид через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	34,39 ± 1,94	27,45 ± 2,73	30,46 ± 3,00
	Продолжительность разрядов ЭпА, с	6,53 ± 0,71	4,72 ± 0,82	5,03 ± 0,34
Бемегрид + ЛЕВ (200 мг/кг) через 1 ч после введения	Число разрядов за минуту	35,42 ± 2,25	30,12 ± 2,69	38,37 ± 3,23
	Продолжительность разрядов ЭпА, с	7,85 ± 1,91	5,73 ± 0,62	6,35 ± 0,91

явленное на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом, определяется отличием в их механизмах действия: ЛЕВ оказывает влияние на ионотропные NMDA- и $ГАМК_A$-рецепторы и везикулярный протеин SV2A, а ГИЖ-290 – на метаботропные $ГАМК_B$-рецепторы.

Работа выполнена в рамках государственного задания (проект № 0521-2019-0007) «Разработка средств лечения эпилепсии, болезни Паркинсона и аутизма на основе новых данных патогенеза заболеваний».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воронина Татьяна Александровна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: voroninata38@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-3566-6203
д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Литвинова Светлана Александровна
ORCID ID: 0000-0001-9139-2334
к. б. н., в. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Ковалев Иван Георгиевич
м. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Voronina Tatiana A.
Corresponding author
e-mail: voroninata38@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-3566-6203
D. Sci. in Medicine , professor, Head Laboratory of psychopharmacology FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Litvinova Svetlana A.
ORCID ID: 0000-0001-9139-2334
PhD in Biology, leading researcher Laboratory of psychopharmacology FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Kovalev Ivan G.
junior researcher Laboratory of psychopharmacology FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Литература / References

1. Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н. и др. Новые биомолекулярные мишени для создания противоэпилептических препаратов // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015;7(4):59–65. [Voronina TA, Avakyan GG, Nerobkova LN et al. New biomolecular targets for antiepileptic drugs. *Epilepsy and Paroxysmal conditions*. 2015;7(4):59–65. (In Russ).] DOI:10.17749/2077-8333.2015.7.4.059-065

2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Второе издание. Москва: Бином; 2019. – 896 с. [Karlov VA. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for doctors. Second edition. Moscow: BINOM; 2019. (In Russ).] ISBN 978-5-6042641-0-2

3. Lason W Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Rep*. 2013;65(4):787-801. DOI:10.1016/s1734-1140(13)71060-0

4. Ковалев И.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А. и др. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2017;80(6):13-18. [Kovalev IG, Voronina TA, Litvinova SA et al. Comparison of the anticonvulsant and mnemotropic properties of new derivatives of 4-phenylpyrrolidone, Levetiracetam, and Piracetam in outbred mice and rats. *Eksperimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiia*. 2017;80(6):13–18. (In Russ).] DOI: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-13-18

5. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. ФГБУ «НЦЭМСП» Минздравсоцразвития России, Москва; Издание Гриф и К: 2012. Часть 1. С.235-250. [Voronina TA, Nerobkova LN. Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Moscow: Grif I K; 2012:235–250. (In Russ).]

6. Tatti R, Haley MS, Swanson OK et al. Neurophysiology and Regulation of the Balance Between Excitation and Inhibition in Neocortical Circuits. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):821–831. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.09.017

7. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:85-110. DOI: 10.1016/S0074-7742(06)81006-8

8. Ковалев И.Г., Боков Р.О., Кудрин В.С. и др. Содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в мозге крыс при литий-пилокарпиновых судорогах и на фоне предварительного введения леветирацетама и нового производного рацетама ГИЖ-290 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017;(4):19-24. [Kovalev IG, Bokov RO, Kudrin VS et al. The brain excitatory and inhibitory amino acids content in rats with lithium-pilocarpine-evoked seizures and after the preliminary administration of Levetiracetam and novel racetam derivative GIZH-290. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;(4):19–24. (In Russ).]

9. Ковалев И.Г., Васильева Е.В., Кондрахин Е.А. и др. Участие глутаматных и ГАМК-рецепторов в противосудорожном эффекте леветирацетама и производного 4-фенилпирролидона (ГИЖ-290) у крыс // *Нейрохимия*. 2017;34(4):335–343. [Kovalev IG, Vasilyeva EV, Kondrakhin EA et al. The Role of Glutamate and GABA Receptors in the Anticonvulsive Effects of Levetiracetam and a 4-Phenylpirrolidone Derivative (GIZh-290) in Rats. *Neurochemistry*. 2017;34(4):335–343. (In Russ).] DOI:10.7868/S1027813317040057

10. Kumar K, Sharma S, Kumar P, Deshmukh R. Therapeutic potential of GABA(B) receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders. *Pharmacol Biochem and Behav*. 2013;110:174-84. DOI: 10.1016/J.PBB.2013.07.003

11. Snead OC. Antiabsence seizure activity of specific GABAB and gamma-Hydroxybutyric acid receptor antagonists. *Pharmacol Biochem and Behav*. 1996;53(1):73-9. DOI: 10.1016/0091-3057(95)00200-6

12. Loscher W, Gillard M, Sands ZA et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1055-1077. DOI: 10.1007/S40263-016-0384-X

13. Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat Cell Biol*. 2001;3(8):691–698. DOI: 10.1038/35087000

14. Vogl C, Mochida S, Wolff C et al. The synaptic vesicle glycoprotein SV2A ligand Levetiracetam inhibits presynaptic Ca2+ channels through an intracellular pathway. *Mol Pharmacol*. 2012;82(2):199-208. DOI: 10.1124/mol.111.076687

Компьютерный анализ эмоциональной модальности 20 млн публикаций в базе данных PUBMED указывает на пути повышения эффективности фармакотерапии посредством идентификации псевдонаучных публикаций, направленных на негативную эмоциональную «накачку» врачей

Максимов В. А.[1], Торшин И. Ю.[2,3], Громова О. А.[2,3], Галустян А. Н.[4], Гоголева И. В.[5], Гришина Т. Р.[5], Громов А. Н.[2,3], Калачева А. Г.[5], Кобалава Ж. Д.[6], Коденцова В. М.[7], Лиманова О. А.[5], Малявская С. И.[8], Рудаков К. В.[2,9], Сардарян И.С.[4], Сорокин А. И. [2,3], Стаховская Л. В.[10], Тапильская Н. И.[11], Тетруашвили Н. К.[12], Федотова Л. Э.[5], Хаджидис А. К.[4]

[1] – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

[2] – ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия

[3] – Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

[4] – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

[5] – ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, Россия

[6] – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт), Москва, Россия

[7] – ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

[8] – ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

[9] – ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Россия

[10] – ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

[11] – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

[12] – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Аннотация. Поиск оригинальных публикаций по фундаментальной и клинической медицине наивысшего научного качества – насущная необходимость для каждого врача-исследователя. Такие публикации принципиально необходимы, в частности, для разработки надёжных стандартов лечения. Существенной подмогой в решении этой задачи являются англоязычные ресурсы PUBMED и EMBASE. Однако существует очевидная проблема оценки качества находимых исследований. В работе сформулирована методика анализа текстов биомедицинских публикаций, в основе которой лежит алгоритмическая оценка эмоциональной модальности медицинских текстов (т. н. сентимент-анализа). Применение топологической теории анализа данных позволило разработать комплекс высокоточных алгоритмов для выявления 16 типов сентиментов (манипулятивные обороты речи, исследования без положительных результатов, пропаганда, подделка результатов, негативное личное отношение, агрессивность текста, негативный эмоциональный фон и др.). На основе разработанных алгоритмов получена балльная шкала оценки сентимент-качества исследований, которую мы назвали «β-баллом»: чем выше β-балл, тем в меньшей степени оцениваемый текст содержит манипулятивные языковые конструкции. В результате разработана и апробирована система ANTIFAKE (http://antifake-news.ru), предназначенная для анализа сентимент-качества англоязычных научных текстов. Анализ ~20 млн абстрактов из PUBMED показал, что публикации с низким сентимент-качеством (β-балл<0, т. е. преобладание манипулятивных конструкций над содержательными) составляют всего 19 %. В подавляющем большинстве тематических рубрик (27 090 из 27 840 рубрик MESH-системы PUBMED) показана положительная динамика сентимент-качества текстов публикаций по годам. В то же время, в результате исследования были выделены 249 рубрик с резко отрицательной динамикой сентимент-качества и с выраженным нарастанием манипулятивных сентиментов, характерных для «жёлтой» англоязычной прессы. Данные рубрики включают десятки тысяч публикаций в реферируемых журналах,

которые направлены на (1) легализацию этически порочных практик (эвтаназия, т. н. «контроль популяций» и т. п.), (2) дискредитацию психиатрии как науки, (3) медийную войну против микронутриентов и (4) дискредитацию доказательной медицины под видом разработки т. н. «международных стандартов доказательной медицины». В целом, разработанная система искусственного интеллекта позволяет отфильтровывать псевдонаучные публикации, текст которых перегружен эмоциональной манипуляцией и которые публикуются под маской «доказательных стандартов».

Ключевые слова: фармакоинформатика; доказательная медицина; интеллектуальный анализ данных; алгоритмы оценки качества публикаций

Для цитирования:
Максимов В.А., Торшин И.Ю., Громова О.А., Галустян А.Н., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Громов А. Н., Калачева А.Г., Кобалава Ж.Д., Коденцова В.М., Лиманова О.А., Малявская С.И., Рудаков К.В., Сардарян И.С., Сорокин А.И., Стаховская Л.В., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Федотова Л.Э., Хаджидис А.К. Компьютерный анализ эмоциональной модальности 20 млн публикаций в базе данных PUBMED указывает на пути повышения эффективности фармакотерапии посредством идентификации псевдонаучных публикаций, направленных на негативную эмоциональную «накачку» врачей // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 4. – С. 19–40. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-19-40

Computer analysis of the emotional modality of 20 million publications in PUBMED database indicates ways to increase the effectiveness of pharmacotherapy by identifying pseudoscientific publications aimed at negative emotional "pumping" of doctors

Maximov VA[1], Torshin IYu[2,3], Gromova OA[2,3], Galustyan AN[4], Gogoleva IV[5], Grishina TR[5], Gromov AN[2,3], Kalacheva AG[5], Kobalava ZD[6], Kodentsova VM[7], Limanova OA[5], Malyvskaya SI[8], Rudakov KV[2,9], Sardaryan IS[4], Sorokin AI[2,3], Stakhovskaya LV[10], Tapilskaya NI[11], Tetruashvili NK[12], Fedotova LE[5], Hadzhidis AK[4]

[1] – FSBEI FPE "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] – Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[3] – Big Data Storage and Analysis Center FSEI HPE Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
[4] – Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education "St. Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia
[5] – FSBEI HE "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo, Russia
[6] – Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
[7] – FSBSI "Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety", Moscow, Russia
[8] – FSBEI HE "Northern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia
[9] – Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia
[10] – FSBS "Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[11] – FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint-Petersburg, Russia
[12] – FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The search for original publications on fundamental and clinical medicine that would produce results of the highest scientific quality represents an urgent need for every medical researcher. Such publications are essential, in particular, for the development of reliable treatment standards. The English-language resources PUBMED and EMBASE are essential to help in solving this problem. However, there is an obvious problem in assessing the quality of the studies found. The paper formulates a method for analyzing the texts of biomedical publications, which is based on an algorithmic assessment of the emotional modality of medical texts (so-called sentiment analysis). The use of the topological theory of data analysis made it possible to develop a set of high-precision algorithms for identifying 16 types of sentiments (manipulative turns of speech, research without positive results, propaganda, falsification of results, negative personal attitude, aggressiveness of the text, negative emotional background, etc.). On the basis of the developed algorithms, a point scale for assessing the sentiment quality of research was obtained, which we called the "β-score": the higher the β-score, the less the evaluated text contains manipulative language constructions. As a result, the ANTIFAKE system (http://antifake-news.ru) was developed to analyze the sentiment-quality of English-language scientific texts. An analysis of ~ 20 million abstracts from PUBMED showed that publications with low sentiment quality (β-score <0, that is, that the prevalence of manipulative constructions over meaningful ones) is only 19 %. In the overwhelming majority of thematic headings (27,090 out of 27,840 headings of the MESH system PUBMED), a positive dynamics of sentiment quality of the texts of publications is shown by years). At the same time, as a result of the study, 249 headings were identified with sharply negative dynamics of sentiment quality and with a pronounced increase in manipulative sentiments characteristic of the "yellow" English-language press. These headings include tens of thousands of publications in peer-reviewed journals, which are aimed at (1) legalizing ethically unacceptable practices (euthanasia, perversions, so-called "population control", etc.), (2) discrediting psychiatry as a science, (3) media the war against micronutrients and (4) discrediting evidence-based medicine under the guise of developing the so-called "international standards of evidence-based medicine". In general, the developed system of artificial intelligence allows researchers to filter out pseudoscientific publications, the text of which is overloaded with emotional manipulation and which are published under the guise of "evidence-based standards".

Keywords: pharmacoinformatics; evidence-based medicine; data mining; algorithms for evaluating the quality of publications

For citations:
Maximov VA, Torshin IYu, Gromova OA, Galustyan AN, Grishina TR, Gromov AN, Kalacheva AG, Kobalava ZD, Kodentsova VM, Limanova OA, Malyvskaya SI, Rudakov KV, Sardaryan IS, Sorokin AI, Stakhovskaya LV, Tapilskaya NI, Tetruashvili NK, Fedotova LE, Hadzhidis AK. Computer analysis of the emotional modality of 20 million publications in PUBMED database indicates ways to increase the effectiveness of pharmacotherapy by identifying pseudoscientific publications aimed at negative emotional "pumping" of doctors. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(4):19–40. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-19-40

Введение

Для адекватного планирования научных исследований и разработки соответствующих национальных программ по здоровью необходимы нахождение и анализ максимально возможного массива публикаций по той или иной теме из области биомедицины. Существенный объём публикаций в имеющихся базах данных (30 млн публикаций в PUBMED, 40 млн – в EMBASE и др.) подчёркивают насущную необходимость использования адекватных алгоритмов поиска.

Несмотря на то что тематический поиск в уже опубликованной литературе является наиважнейшим шагом в разработке адекватных рекомендаций и в планировании исследований, к этому шагу большинство исследователей, незнакомых с методами интеллектуального анализа данных, относятся достаточно поверхностно. Например, ряд важных моментов, относящихся к стратегиям поиска литературы, обсуждался в [1]. Среди них авторы упомянули несколько очевидных психологических «табу», которые мешают эффективному поиску информации. Одним из таких запретов является замечательное «правило 90 секунд», которое даёт много возможностей поразмышлять о печальных результатах выработки условных рефлексов по И.П. Павлову у людей. То есть, многие клиницисты даже не пытаются найти информацию, если не думают, что смогут сделать это за полторы минуты [1]. Другими словами, реорганизация повседневной рутины для поиска лучших исследований кажется немыслимым или крайне противным большинству этих исследователей. Если информация не может быть найдена за полторы минуты, то делаем выводы наподобие «такой информации не имеется» или «нет данных» или «эффект не доказан» [2]. В настоящее время массовой распространённости «клипового сознания» более приемлемо было бы говорить о «правиле 30 секунд» или о ещё более коротких интервалах времени [3].

Кроме того, взирая на огромный объём информации (миллионы статей), многие исследователи подпадают под влияние самого настоящего искушения как-то сократить объём статей за счёт использования некоторых якобы «важных» и «общепринятых» ключевых слов вроде «.... AND review», «... AND Cochrane», «... AND evidence-based» и т. п. Однако наш весьма обширный опыт (см. ниже) показывает, что при использовании таких «оптимизаций» поиска может теряться до 95 % оригинальных исследований и метаанализов.

Тем не менее, при использовании адекватных наборов ключевых слов при целенаправленном и тщательном поиске литературы [3] уже имеющиеся алгоритмы поиска по базам данных PUBMED, EMBASE и др. позволяют достаточно точно выделять подмножества публикаций, релевантных той или иной теме исследований. Однако ни одна из имеющихся поисковых систем не позволяет оценивать качество находимых таким образом публикаций. А ведь вопрос об оценке качества отбираемых публикаций принципиально важен для нахождения объективной научной информации.

Наш опыт анализа доказательных данных из литературы был получен, в частности, в ходе работы над восемью монографиями, в каждой из которых цитируется от 1 000 до 2 500 оригинальных исследований и/или метаанализов (рис. 1, см. ресурс http://pharmacoinformatics.ru/монографии-3/). При подготовке каждой из монографий был проведён анализ от 12 000 до 27 000 источников из баз данных PUBMED/MEDLINE и ELIBRARY. В результате, была систематизирована обширная доказательная база по отдельным микронутриентам и микронутриентным комплексам и были сделаны важные выводы о насущной необходимости алгоритмических оценок качества публикаций.

В частности, при работе над монографией по витамину D [4], в которой представлены ссылки приблизительно на 2 500 оригинальных статей, мы провели детальный анализ массива из 12 700 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям витамина D. Экспертный анализ всего этого массива публикаций показал, что не менее трети клинических публикаций носили ярко выраженный негативный характер: в тексте таких публикаций не было описано (и даже не было упомянуто) *ни одного* положительного клинического эффекта использования витамина D по отношению к той или иной патологии.

Поясним вышесказанное. Очевидно, что в полноценном научном исследовании всегда получается набор положительных и отрицательных результатов: какие-то факторы влияют на эффективность терапии, какие-то – не влияют. В то же время, если текст статьи

Систематизирована обширная доказательная база по отдельным микронутриентам и микронутриентным комплексам

Рис. 1. Примеры систематизации доказательной базы

представляет только отрицательные результаты (или, что бывает гораздо реже, только положительные результаты), то такая манера изложения указывает на научную однобокость исследования, вызывает серьёзные сомнения в мотивации такого «исследователя» и, вероятно, на определённого рода конфликт интересов.

Для целей настоящей статьи важен тот факт, что «негативные» или «безрезультатные» исследования отличаются особым стилем изложения, преобладанием определённой лексики и грамматических конструкций. Так, тексты безрезультатных исследований характеризуется избытком конструкций отрицания («did not», «no significant effect» и др.), излишней юридизацией и вычурным формализмом языковых конструкций: пациенты называются не «пациентами», а какими-то бесполыми и аморфными «участниками» (англ. «participants»), вместо указания чётких клинических диагнозов по МКБ-10 фигурируют некие «основные точки» (англ. «primary outcome»), причём, зачастую, без чёткого определения того, что же «исследователи» в действительности называют этой «основной точкой» и т. п. Иначе говоря, экспертный анализ позволяет однозначно утверждать, что «безрезультатные» исследования написаны по некоторому негативному «шаблону» или «трафарету».

В ходе нашего анализа различных выборок статей особого внимания заслужил и тот факт, что тексты определённых публикаций характеризуются преобладанием штампов манипулятивного характера, которые в англоязычной литературе широко известны как «spin words» («слова для накручивания сознания») или «weasel words» (дословно, «хорьковые слова», т. е. слова, используемые для подмены обсуждения по сути на психологическое давление и манипуляцию). Сам термин восходит к шекспировской фразе «I can suck melancholy out of a song, as a weasel sucks eggs» («Я могу высосать меланхолию из песни как хорёк высасывает яйца», «Как вам это понравится», 2-ой акт) и подразумевает слова, которые «высасывают смысл из слов рядом с ними и оставляют только треск пустой скорлупы» [5]. Напомним, что здесь речь идёт о публикациях, зарегистрированных на столь серьёзном ресурсе, как PUBMED, а вовсе не о «жёлтой прессе», не об интернет-ресурсах и не о социальных сетях.

Например, словосочетание «adverse outcomes» (что можно перевести как «тяжёлые побочные эффекты») является стандартным и общеизвестным «хорьковым словом» [6], типичным не только для безрезультатных исследований, но и для бульварной прессы [7] («Healthy Daily», «Daily Mail», «BBC News» и т. п.). В бульварных листках данное словосочетание применяется исключительно для запугивания читателя, а не для представления какой-либо важной информации. К сожалению, как показывают результаты настоящего исследования, лексика англоязычных бульварных листков (англ. tabloid) широко используется и в некоторых англоязычных медицинских журналах.

Существование определённых «шаблонов» и «языковых штампов» в текстах биомедицинских публикаций позволяет предположить, что *процесс отделения манипулятивных, псевдонаучных публикаций от нормальных публикаций может быть автоматизирован посредством использования современных методов машинного обучения* и интеллектуального анализа данных. Поэтому, в настоящей работе анализ массива из 19 918 308 публикаций, найденных в базе данных PUBMED по запросу «(1970 [Date – Publication] : 2019 [Date – Publication])» и включившего аннотированные публикации в англоязычных рецензируемых научных журналах с полным текстом абстракта. Анализ всего это массива текстов был проведён с использованием современных методов машинного обучения, основанных на *топологической теории сентимент-анализа* (т. е. анализа эмоциональной модальности текста), развиваемой в рамках алгебраического подхода к распознаванию и классификации.

Материалы и методы

Центральной задачей топологической теории сентимент-анализа является разработка алгоритмов классификации текстов, позволяющих отличать (с максимально возможной специфичностью и селективностью) тексты заданного класса («безрезультатные», «манипулятивные», «негативные коннотации» и др., см ниже) от всех остальных текстов. Системы машинного обучения оперируют с множествами прецедентов, представляющих собой материал обучения таких алгоритмов. Отдельный прецедент или объект (отдельное предложение, абстракт или полная научная публикация) состоит из признакового описания (т. е. слов и словосочетаний текста) и информации о принадлежности этого объекта к тому или иному классу объектов (например, класс K_1 – «манипулятивные тексты», класс K_2 – «нормальные тексты» и др.). Такие классы принадлежности объектов (текстов), естественно, задаются экспертом.

После того как методами топологической теории анализа данных [8–10] получены признаковые описания объектов и определены соответствующие классы K_1/K_2, исследуется разрешимость поставленной задачи классификации текстов. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т. е. существования решения у задачи). В случае задачи поиска результативных исследований, условие разрешимости этой задачи записывается следующим образом:

$$\underset{\Pr}{\forall}(A^1,K^1),\ \ (A^2,K^2)\times \\ \times\left(\underset{\alpha=1}{\overset{|P|}{\forall}} p_\alpha : p_\alpha(A^1,P)=p_\alpha(A^2,P)\right)\Rightarrow K^1=K^2, \quad (1)$$

где: $\Pr$ – множество всех текстовых прецедентов; $N = |\Pr|$ – число текстов во множестве прецедентов; (A^1, K^1), (A^2, K^2) – произвольные прецеденты из множества $\Pr$. В прецеденте (A, K) множество A обозначает признаковое описание (например, набор слов или словосочетаний из всех текстов во множестве $\Pr$), K – класс, к которому принадлежит прецедент (K_1 или K_2). P – множество всех значений признаков, найденных в прецедентах из $\Pr$, $p_\alpha(A, P)$ – значение α-го бинарного признака из множества P в прецеденте (A, K) такое, что $p_\alpha(A, P)=1$ когда ключевое слово содержится в прецеденте A и $p_\alpha(A, P) = 0$ в противном случае).

Для эффективного установления выполнимости условия (1) вводится некоторый функционал $D_{инф}(\alpha)$ [11–14], позволяющий оценить информативность α-го признака относительно классов K_1/K_2. Тогда множество всех значений признаков P можно линейно упорядочить в соответствии со значением оценки информативности (т. е. по убыванию значений $D_{инф}$). После упорядочения множества P бóльшим значениям $D_{инф}(\alpha)$ соответствуют меньшие значения ранга информативности α, так что условие (1) записывается как критерий разрешимости на упорядоченном множестве признаков:

$$\begin{gathered}\forall_{\Pr}(i, j, i \neq j): A^i \in K_1, A^j \in K_0 \Rightarrow \\ \Rightarrow \exists_P p_\alpha, \alpha \to \min : p_\alpha(A^i) > p_\alpha(A^j),\end{gathered} \tag{2}$$

где: $K_0 \subset P$ – минимальное по размеру множество признаков, на котором выполнено условие (2).

В качестве $D_{инф}$ был применен один из D-*функционалов* [14–16], отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся «часто» в выборке K_1 (например, десятки раз) и «достаточно редко» (единицы) – в выборке K_2; (б) термины, встречающиеся «очень часто» (сотни и тысячи раз) должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины, встречающиеся «редко» (единицы) в выборке K_1 характеризуются наименьшей информативностью; (г) наибольший интерес представляют термины, наиболее релевантные по смыслу (например, «адъювантная терапия»).

Значения $D_{инф}$ для различных ключевых слов вычислялись следующим образом. Пусть α-й термин встречается в n_1^α абстрактах выборки K_1, и в n_2^α абстрактах выборки K_2, размеры выборок K_1 и K_2 – N_1 и N_2 абстрактов, соответственно, а частоты встречаемости термина – $\nu_1^\alpha = n_1^\alpha / (N_1 + N_2)$ и $\nu_2^\alpha = n_2^\alpha / (N_1 + N_2)$. Требованиям (а, б, в, г) вполне отвечает D-функционал вида (3):

$$D_{инф} = \gamma_\alpha \cdot (n_1^\alpha - \varepsilon_2 \cdot n_2^\alpha / D'^\alpha_1(\nu_1^\alpha, \varepsilon_2)), \tag{3}$$

где: γ_α – смысловая релевантность α-го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов; $\varepsilon_0 = N_1 / (N_1 + N_2)$ – отношение размеров выборок K_1 и K_2; D'^α_1 – кусочно-линейная функция вида (3'), указывающая, насколько чаще α-й термин встречается в K_1, чем в K_2. Например, $D'^\alpha_1 = 1{,}0$ соответствует тому, что α-й термин встречается только среди абстрактов выборки K_1 и ни разу – в K_2.

$$D'^\alpha_l(\nu_1^\alpha, \nu_2) = \begin{cases} \nu_1^\alpha \le \nu_2 : & 0 \\ \nu_1^\alpha > \nu_2 : & \dfrac{\nu_1^\alpha - \nu_2}{1 - \nu_2} \end{cases} \tag{3'}$$

Некоторые признаки могут быть избыточны, так как встречаются в устойчивых сочетаниях слов (например, «лекарственная терапия»), семантически связанных терминов или синонимов (например, «сердечно-сосудистая система») и др. Поэтому, при анализе условия (2) важно принимать во внимание *парные взаимодействия терминов*. Для произвольного класса K «расстояние» между *i*-м и *j*-м терминами оценивалось как $r(i, j) = |T_i \Delta T_j| / |T_i \cup T_j|$, где: $T_i = \{A \in K : p_i(A) = 1\}$, $T_j = \{A \in K : p_j(A) = 1\}$. С использованием метрики $r(i, j)$ проводится кластеризация терминов, так что в условии (2) фигурировали уже не отдельные слова/термины, а кластера терминов, установленные методом анализа метрических сгущений [8, 12].

Вычисление условия (2) на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода отбора результативных публикаций для мегаанализа. Условие (2) позволяет вычислить множество $K_0 \subset P$, т. е. отобрать *наиболее информативные признаки*, гарантирующие разрешимость задачи классификации текстов. Далее, с использованием методов порождения синтетических признаков и прогнозирования числовых переменных, включающих использование алгоритмов логических правил, ранжирования, нейронных сетей и регрессионных подходов [16], над множеством признаков K_0 строились алгоритмы, позволяющие различать тексты классов K_1/K_2.

Разработанная система распознавания классов текстов K_1/K_2 позволяет естественным образом ввести *балльные оценки объектов* в условии (2), на основе которых оценивается «сентимент-качество» соответствующих текстов. После отнесения объекта *A* к классу K_1 балльная оценка этого объекта относительно класса K_1 вычисляется как $\beta(A) = |\{\alpha \mid p_\alpha(A, K_0) = 1, \alpha = 1, \ldots, |K_0|\}|$. Иначе говоря, балл $\beta(A)$ для объекта *A* суть число наиболее информативных признаков, по которым объект *A* был отнесён к классу K_1.

В случае настоящего исследования, признаками являются соответствующие конструкции языка или «сентименты» (т. к. подразумевается исследование эмоционально нагруженных языковых конструкций).

Было изучено 16 классов текстов и построены соответствующие алгоритмы для распознавания этих классов (табл. 1). В результате обучения алгоритмов на коллекции из 2 529 638 текстов были выделены 7 116 языковых конструкций, позволяющих с достаточной точностью распознавать классы текстов (среднее значение площади под кривой работы алгоритма – 0,88).

Таблица 1

Классы текстов с сентиментами, изученные в настоящем исследовании

№	Классы текстов	N	AUC	*m*	β-балл
1	Манипулятивные обороты	12 201	0,90	74	β_1, βманип.
2	Адекватное изложение клинических результатов	15 827	0,87	25	β_2, βклин.
3	Положительные результаты	14 394	0,84	13	β_3, βполж.
4	Безрезультатные исследования	5 672	0,96	16	β_4, βотриц.
5	Пропаганда	14 229	0,88	202	β_5, βпроп.
6	НКО-иноагенты	4 525	0,89	38	β_6, βНКО
7	Подделка результатов	6 733	0,83	101	β_7, βотозв.
8	Негативное личное отношение	18 920	0,91	132	β_8, βнег.
9	Позитивное личное отношение	20 992	0,92	143	β_9, βпоз.
10	Сеяние раздора, агрессии, массовых беспорядков	8 830	0,86	199	β_{10}, βраздор
11	Язык тоталитарных сект	5 221	0,84	783	β_{11}, βсекта
12	Позитивный эмоциональный фон	459 993	0,83	1790	β12, βпоз.эм.
13	Негативный эмоциональный фон	475 952	0,93	1117	β13, βнег.эм.
14	Конструктивный диалог	459 993	0,82	2009	β14, βконстр.
15	Неконструктивный диалог	475 952	0,89	113	β15, βнеконстр.
16	Дипломатический «слэнг»	530 204	0,88	361	β16, βдипл.
—	ИТОГО	2 529 638	0,88	7 116	—

Примечания: N – число текстов в обучающей выборке; AUC – площадь под кривой как оценка точности алгоритма в кросс-валидации; *m* – общее число выявленных наиболее информативных признаков (языковых конструкций, сентиментов); β-балл – обозначения соответствующего β-балла (см. текст).

В качестве источников обучающих выборок были использованы собственные выборки текстов, накопленные авторами за последние 20 лет исследований (адекватное изложение клинических результатов, положительные результаты исследований, безрезультатные исследования, пропаганда, публикации с установленной фальсификацией результатов, данные о публикациях в Pubmed, поддержанных некоммерческими организациями-иноагентами, официально зарегистрированными в госдепартаментах соответствующих стран, информация с сайтов www.state.gov, www.ngoadvisor.net др.), тексты из англоязычных ресурсов, приводимых в монографиях [5–7, 17–19] и на сайте www.earthnewspapers.com (манипулятивные обороты, тоталитарные секты, раздор, агрессия, пропаганда), а также публично доступные интернет-ресурсы, контент которых представлялось возможным использовать для проведения сентимент-анализа, в т. ч. базы данных сообщений из ресурсов Twitter, IMDB, Wikileaks и др. (эмоциональный фон, конструктивность дискурса, дипломатический «слэнг»). Полученные алгоритмы отличались достаточно высокой точностью (AUC = 0,88; 95 % ДИ: 0,82–0,96) и, в среднем, позволяют идентифицировать 90 % текстов с соответствующими сентиментами с ложнопозитивными определениями всего в 8–15 %.

Общая балльная оценка (β-балл) для текста каждого исследования вычислялась как β(текст) = β_+(текст)–β_(текст), т. е. разность между значением балльной оценкой «положительных» сентиментов $\beta_+ = \beta_2 + \beta_3 + \beta_9 + \beta_{12} + \beta_{14}$ и балльной оценкой «отрицательных» сентиментов $\beta_ = \beta_1 + \beta_4 + \beta_5 + \beta_6 + \beta_7 + \beta_8 + \beta_{10} + \beta_{11} + \beta_{13} + \beta_{15} + \beta_{16}$ (см. табл. 1).

О соответствиях между предлагаемой методологией сентимент-анализа и идентификацией псевдонаучных текстов

Перед рассмотрением результатов скрининга базы данных PUBMED заметим, что предлагаемая математическая методология сентимент-анализа биомедицинских текстов имеет непосредственное отношение к проблеме различения «научных» и «псевдонаучных» текстов. В традиционной философии науки имеются особые критерии разграничения научного от ненаучного (псевдонаучного) и, прежде всего, критерий фальсифицируемости К.Р. Поппера [20]. Согласно последнему, утверждение относится к области науки тогда и только тогда, когда существует возможность его экспериментального или иного опровержения с использованием доступного в настоящее время научного инструментария. Если эксперт использует критерий фальсифицируемости и помещает в класс K_1 тексты, удовлетворяющие данному критерию (соответственно, в класс K_2 помещаются тексты, не удовлетворяющие этому критерию), то формулы (1–3) позволяют «об-

учать» алгоритмы для решения задачи классификации «научных» и «псевдонаучных» текстов.

Однако возможен и косвенный подход к проблеме идентификации псевдонаучных текстов – посредством анализа эмоциональной «нагрузки» текста. Хотя сам К.Р. Поппер достаточно мягко относился к проблеме псевдонаучных публикаций («...наука часто ошибается, и псевдонаука может случайно натолкнуться на истину» [20]), для здравомыслящего учёного очевидна недопустимость использования излишне эмоциональных, манипулятивных и пропагандистских сентиментов в тексте научной статьи. В настоящем исследовании мы считаем, что преобладание такого рода сентиментов косвенно указывает на псевдонаучность соответствующего текста – ведь излишняя эмоциональность – (1) ассоциирована с нарушениями логики, (2) может отражать скрываемый конфликт интересов, (3) указывает на необъективность индивидуума, пишущего такой текст. Эти факторы не могут не провоцировать и формирование заведомо ложных утверждений в рамках соответствующего текста и, следовательно, нарушения принципа фальсифицируемости. Поэтому, сформулированные выше количественные оценки сентимент-качества текстов (β_1...β_{16} в табл. 1, β_+ и β_-) могут также интерпретироваться и как количественные оценки научности/псевдонаучности текстов в соответствии со следующими критериями:

• Изложение научного результата должно использовать конструктивную лексику (β_{14}), содержать хотя бы какие-нибудь положительные результаты (β_3) и проводиться на основе специальной терминологии соответствующей научной области (β_2).

• Излишне депрессивный эмоциональный фон текста (β_-, β_4, β_8, β_{13}) несовместим с конструктивным изложением результатов (β_{14}).

• Эмоциональный фон научного текста должен быть эмоционально нейтральным (β_{12}, β_9~0) или слегка положительным ($\beta_+ > 0$, что интуитивно ясно, т. к. настоящий исследователь всегда радуется новому открытию).

• Научный текст в принципе не должен содержать языковых конструкций пропагандистского характера (β_5) или конструкций, указывающих выраженное "личное отношение", в особенности эмоциональное приятие/неприятие обсуждаемого результата (β_8).

• Изложение научного результата не может содержать манипулятивных приёмов изложения (β_1), в т. ч. используемых при вербовке прозелитов тоталитарных сект (β_{11}), в работе некоммерческих организаций являющихся иноагентами (β_6), при организации массовых митингов (β_5) или массовых беспорядков (β_{10}).

• Изложение научного результата не должно быть излишне эмоциональным. Направленная манипуляция эмоциями (характерная, в частности, для ретрагированных исследований, β_7), абсолютно недопустима.

• Манипулятивные языковые конструкции, повсеместно используемые политиками или средствами массовой информации (β_{15}), совершенно неприемлемы для научных текстов. Двуличный языковый стандарт дипломатического слэнга также недопустим (β_{16}).

Очевидно, что значения суммарного балла $\beta > 0$ для текста некоторой публикации соответствуют преимущественному выполнению этих критериев, а значения $\beta < 0$ – преобладанию соответствующих негативных и неконструктивных сентиментов в тексте соответствующей публикации по биомедицине. Заметим, что разработанная система алгоритмов была обширно апробирована ранее при проведении многочисленных систематических анализов литературы по различным аспектам фундаментальной и клинической медицины и показала свою практическую эффективность (см. примеры далее).

Результаты

В результате применения комплекса алгоритмов для вычисления β-балла был проведён анализ текстов абстрактов 19,92 млн публикаций, зарегистрированных в PUBMED за последние 50 лет (1970–2019). Была изучена встречаемость 16 классов сентиментов (манипулятивные обороты речи, пропаганда, негативное личное отношение, и др., см. табл. 1). В течение всего этого периода, количество публикаций с низким сентимент-качеством (β-балл текста меньше 0, что соответствует преобладанию манипулятивных и негативных сентиментов) росло гораздо медленнее, чем общее число публикаций в PUBMED (рис. 2).

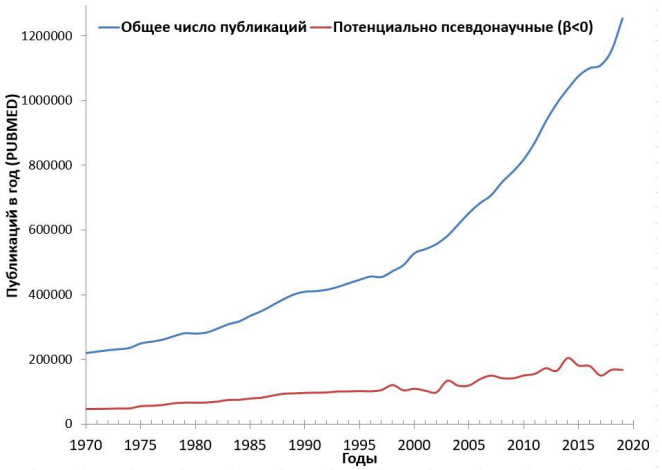
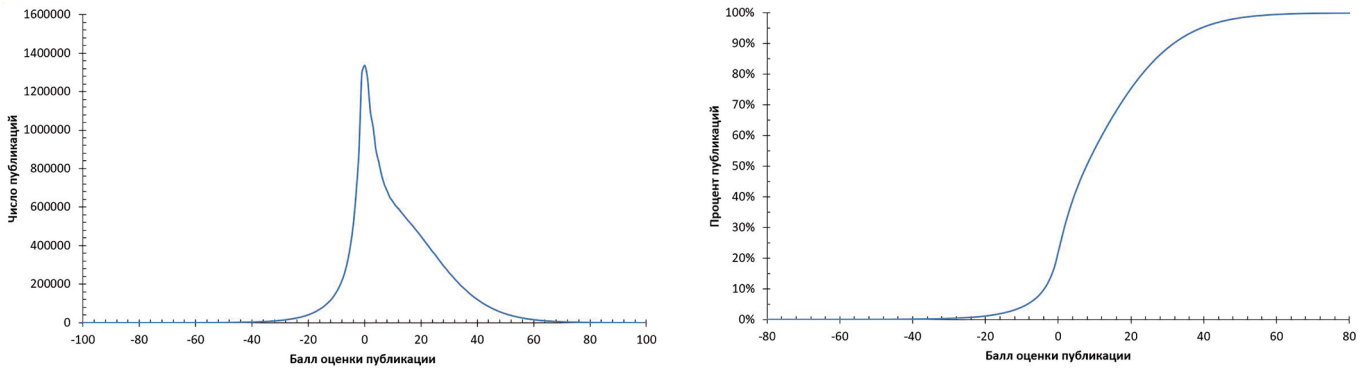


Рис. 2. Динамика публикаций в PUBMED, в т. ч. публикаций с отрицательным β-баллом

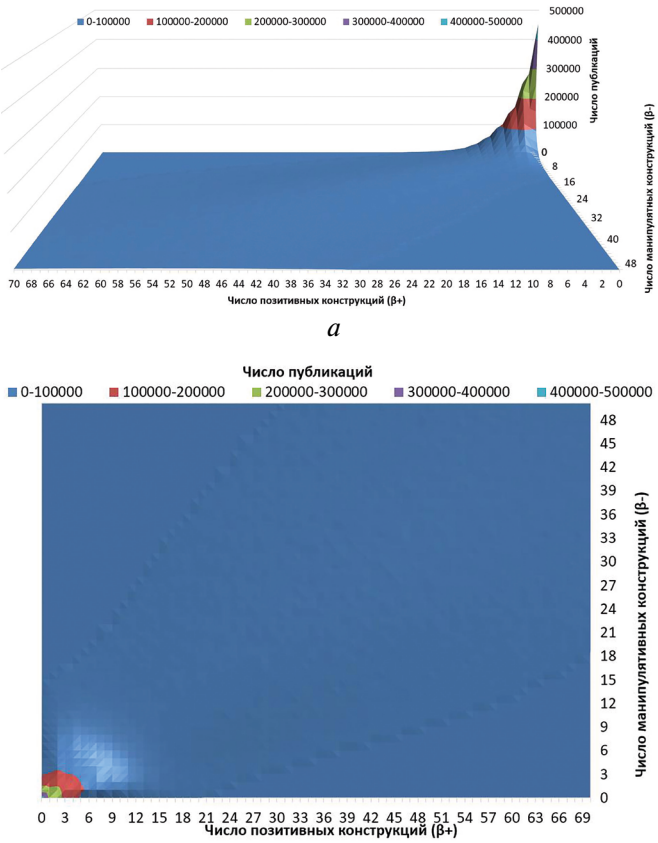
Визуальный анализ распределений значений β-балла (рис. 3) показывает, что полученный результат весьма позитивен – ведь большинство текстов публикаций, зарегистрированных в PUBMED (более 80 %), характеризуются положительными значениями β-балла.



а *б*

Рис. 3. Эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений β-балла по 19,9 млн публикаций в PUBMED:
а — плотность вероятности э.ф.р.; *б* — интегральная форма э.ф.р.

Анализ распределения значений β_+ и β_- (рис. 4) показывает, что большинство исследований (более 90 %, включая некоторые из исследований со значениями $\beta < 0$), характеризуются низкими значениями и балла β_+, и балла β_-. Иначе говоря, большинство исследований в PUBMED практически не содержит манипулятивных или эмоционально перегруженных конструкций, будь то положительные или отрицательные эмоциональные коннотации. Этот факт соответствует приемлемому сентимент-качеству подавляющего числа



а

б

Рис. 4. Распределение значений β_+ и β_- по 19,9 млн публикаций в PUBMED:
а — вид сбоку; *б* — вид сверху

публикаций в PUBMED и ещё раз показывает, что *PUBMED – ценнейший ресурс для поиска информации по фундаментальной медицине, клинической медицине и по смежным областям наук о живых системах*.

Тем не менее, 18,5 % публикаций в PUBMED (3,68 млн из 19,92 млн) всё же характеризовались отрицательными значениями β-балла (рис. 5). Интересно отметить, что наибольшим вкладом в отрицательное значение β-балла этих публикаций вносили «сектантская» лексика (β_{11} = 6,18), негативные сентименты (β_{13} = 4,92) и манипулятивная лексика (β_1 = 4,24). «Сектантская» лексика включала, в частности, конструкции, основанные на терминах, подразумевающих подавление воли адептов секты, в т. ч. наведение жёсткой дисциплины тоталитарного характера и нетерпимость к «уклонистам» («personnel must be», «necessary to use», «aberrations», «mandatory», «staff management», «staff clearance», «training program», «mental training» и др.). Конечно, по отдельности такие термины могут использоваться и во вполне нормальных статьях по тренировке медицинского персонала или по психологии. Однако определённые сочетания этих терминов, наряду с избыточно частым их употреблением, распознаются разработанным алгоритмом анализа текстов именно как языковые шаблоны, характерные для менеджмента адептов тоталитарной секты, а вовсе не для тренировки медицинского персонала.

Удивительно, что лингвистические конструкции на основе терминов явно публицистического характера (которые, к тому же, широко используются организаторами массовых беспорядков, балл β_{10} в табл. 1) также нередко встречаются в предположительно «научной» литературе (β_{10} = 2,89): «resistance forces» (силы сопротивления), «political» в сочетании с «repressions» (политические репрессии), «struggle against» (борьба против [режима]), «attack» в связке с «military» (атаковать/атакуйте военнослужащих) и т. п. При этом в статье могут обсуждаться вовсе не какие-то военные операции или явно противоправные действия, а казалось бы совершенно другие темы (см. левую колонку табл. 2).

Негативные сентименты (β_{13} = 4,92) также были весьма типичны для текстов с $\beta < 0$. Действительно, чрезмерно частое употребление конструкций на основе таких слов и словосочетаний как «waste» (понапрасну), «is poorly» (есть плохо), «the worst» (наихудшее), «poor quality» (очень низкого качества), «a worse» (ещё хуже), «zero potential» (нулевой потенциал), «has to avoid» (должно избегать) и других может и в самом деле целенаправленно «портить настроение» читающего по отношению к затрагиваемой в тексте публикации научной теме.

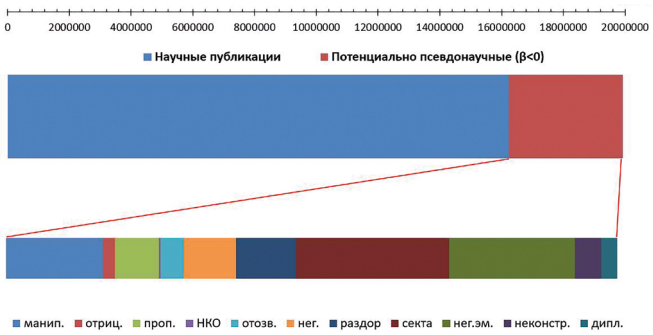


Рис. 5. Вклад различных негативных сентиментов в формирование отрицательных значений β-балла для 3,68 млн из 19,92 млн публикаций в PUBMED
Примечание: Длины прямоугольников на нижней полосе пропорциональны значениям соответствующих β-баллов (см. табл. 1)

Анализ стран, из которых исходят англоязычные публикации по биомедицине (рис. 6) показал, что наибольшими значениями β-балла характеризовались публикации из ОАЭ (β = 15,46), Ирана (β = 13,67) и Тайваня (β = 12,14), затем шли южная Корея, Сингапур, Кувейт и Иордания (β = 10–11) и отдельные европейские страны (Греция, Словения, Нидерланды, Швейцария, Ирландия, β = 9–11). Таким образом, исследователи из этих стран наименее склонны использовать манипулятивную и эмоционально-перегруженную лексику при написании научных статей.

Рубрикация всего массива публикаций по 27 840 рубрикам MESH-системы PUBMED позволила выявить рубрики, наиболее затронутые и наименее затронутые манипулятивными сентиментами. Практически все 3,68 млн текстов с отрицательными значениями β-балла попали в 3 520 из 27 840 рубрик PUBMED. Наиболее характерные (если не сказать, одиозные) примеры таких рубрик приведены в табл. 2.

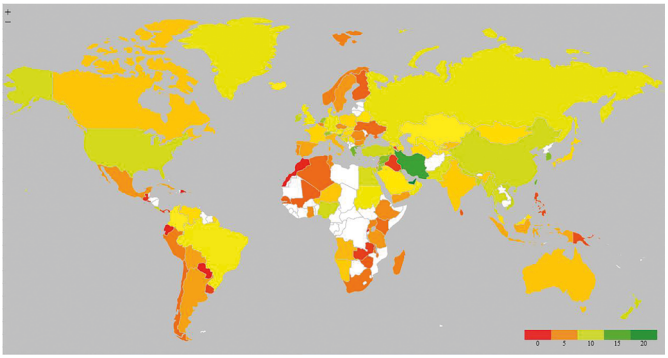


Рис. 6. Распределение значений β-балла по странам (среднее за последние 50 лет, 1970–2019 гг.)

Манипулятивная англоязычная лексика наиболее распространена в публикациях, рубрицированных под разделами «экономика» (β = –17,15) и «юриспруденция» (β = –12,60). Весьма «чувствительны» в этом отношении числовые данные по медицинской статистике западных стран (β = –6,41), в т. ч. рассматривающие вопросы стоимости лекарств (β = –3,86), перспективы т. н. «планирования семьи» (β = –3,61), легализации эвтаназии (β = –1,53) и других этически порочных практик.

Чрезвычайно интересно отметить, что даже в случае явных изданий типа «жёлтой прессы», каким-то образом попавших в PUBMED (например, «Нью Йорк Таймс», рубрика «SO – N Y Times Web») среднее значение β-балла было намного выше (β = –0,64), чем в случае отдельных «научных» журналов (табл. 3).

В то же время наибольшими положительными значениями β-балла отличались публикации по спортивной медицине («Resistance Training», «Muscle Strength/*physiology», «Athletic Performance», «Energy Intake/*physiology», «Physical Endurance/*physiology»), системной биологии («Systems Biology/*methods», «Metabolomics») и нутрициологии («Dietary Supplements/analysis»), биофизике («Molecular Dynamics Simulation», «Nonlinear Dynamics», «Spectroscopy, Fourier Transform Infrared/*methods»), математическим методам в биологии и медицине («Finite Element Analysis», «Computational Biology/*methods», «Principal Component Analysis»), в т. ч. математическим методам «искусственного интеллекта» и «машинного обучения» («Artif Intell Med», «Pattern Recognition, Automated/*methods», «Neural Networks (Computer)», «Problem-Based Learning», «Artificial Intelligence»).

Представляет интерес рассмотреть, как изменялась динамика β-балла публикаций по годам по каждой из исследованных 27 840 рубрик PUBMED. Для этого временные ряды в координатах «год—β-балл» для каждой из рубрик были представлены в виде символьных последовательностей в рамках подхода символьной динамики [21]. Попарные расстояния между полученными символьными последовательностями вычислялись с использованием метрики Левинштейна [22] и была проведена кластеризация на основе метода анализа метрических сгущений [8, 12–14]. В результате проведения кластеризации положительная динамика сентимент-качества исследований (т. е. систематическое повышение β-балла по годам) было установлено для 27 090 из 27 840 исследованных рубрик (97,3 %). Наиболее интенсивная положительная динамика найдена для исследований по генетике, физиологии, фармакологии и геронтологии (рис. 7, *а*). Выделены 249 рубрик с резко отрицательной динамикой каче-

Таблица 2

Примеры рубрик БД PUBMED с наиболее отрицательными и наиболее положительными значениями β-балла по всем публикациям в данной рубрике за последние 50 лет (1970-2019 гг.)

Рубрика	Количество статей	β-балл	Рубрика	Количество статей	β-балл
MH – *Economics	7 855	–17,15	MH – *Resistance Training	2 282	28,94
MH – *Jurisprudence	13 221	–12,60	MH – Muscle Strength/*physiology	4 561	28,81
MH – Health Care Costs/*statistics & numerical data	4 225	–6,41	MH – Systems Biology/*methods	2 249	26,03
MH – Mental Health Services/*economics	871	–4,30	MH – *Molecular Dynamics Simulation	8 896	25,77
MH – *Drug Costs	2 671	–3,86	MH – Learning/*physiology	10 886	24,70
MH – *Policy Making	4 876	–3,79	MH – *Metabolomics	2 106	23,06
SO – Fam Plann Perspect	1 389	–3,61	SO – Artif Intell Med	1 309	23,05
MH – *Insanity Defense	918	–2,73	MH – Athletic Performance/*physiology	3 640	22,82
MH – Health Policy/*legislation & jurisprudence	3 943	–2,59	MH – Maternal Behavior/*physiology	937	22,79
MH – Commitment of Mentally Ill/*legislation & jurisprudence	2 055	–2,29	MH – Dietary Supplements/analysis	1 095	22,69
MH – Homosexuality, Male/*statistics & numerical data	1 163	–2,22	MH – Maze Learning/*physiology	2 007	22,17
MH – *Medication Errors	2 358	–2,07	MH – Drug Resistance, Multiple, Bacterial/*genetics	1 909	22,12
MH – Condoms/*statistics & numerical data	2 582	–2,04	OT – NAFLD	1 148	21,83
SO – Cochrane Database Syst Rev	12 405	–1,86	OT – BDNF	1 905	21,79
MH – Mental Competency/ *legislation & jurisprudence	1 250	–1,70	MH – Proteomics/*methods	14 267	21,41
MH – Developing Countries/*economics	916	–1,58	MH – Muscle, Skeletal/*physiology	16 346	20,98
MH – Suicide, Assisted/ *legislation & jurisprudence	1 206	–1,53	MH – *Finite Element Analysis	3 408	20,86
MH – *Population Control	1 326	–1,48	MH – Pattern Recognition, Automated/*methods	14 042	20,84
MH – *Abortion, Legal	2 394	–1,33	MH – Gait/*physiology	8 099	20,78
MH – HIV Infections/*transmission	2 754	–1,23	MH – *Gene Expression Profiling	21 965	20,71
MH – Violence/*legislation & jurisprudence	108	–1,28	MH – Tandem Mass Spectrometry/*methods	11 254	20,70
MH – *Conflict of Interest	3 680	–1,03	MH – Physical Endurance/*physiology	5 745	20,70
MH – Costs and Cost Analysis	34 779	–0,94	MH – Computational Biology/*methods	17 691	20,51
MH – Child Abuse/*legislation & jurisprudence	1 214	–0,88	MH – *Principal Component Analysis	986	20,32
MH – *Lobbying	2 123	–0,83	MH – *Droughts	2 520	20,10
MH – *Fraud	1 495	–0,69	MH – Artificial Intelligence	5 325	19,59
MH – *Scientific Misconduct	2 196	–0,67	MH – Nonlinear Dynamics	5 409	19,41
SO – N Y Times Web	2 170	–0,64	MH – Caregivers/*psychology	11 592	19,24
MH – Marketing of Health Services/*methods	1 882	–0,62	MH – Spectroscopy, Fourier Transform Infrared/*methods	2 802	19,24
MH – Civil Rights/*legislation & jurisprudence	1 724	–0,61	MH – *Neural Networks (Computer)	14 038	19,24
MH – *Sterilization, Reproductive	1 674	–0,59	MH – Energy Intake/*physiology	2 905	19,11
MH – *Peer Review, Research	1 597	–0,58	MH – *Problem-Based Learning	2 226	19,09

Окончание табл. 2

Рубрика	Количество статей	β-балл	Рубрика	Количество статей	β-балл
MH – *Abortion, Induced	7 870	–0,54	SO – Proteomics	5 841	19,06
MH – Fees, Dental	1030	–0,53	MH – Thermodynamics	22 139	19,05
MH – Evidence–Based Medicine/*standards	1 392	–0,52	MH – Soccer/*physiology	1 543	19,04
OT – *Family Planning Programs	2 348	–0,44	MH – Knee Joint/physiology	2 528	18,96
MH – *Euthanasia	3 079	–0,40	MH – Genome-Wide Association Study/*methods	1 825	18,85
MH – *Embryo Research	878	–0,31	SO – FEBS J	5 728	18,83
MH – State Medicine/standards	1 088	–0,30	MH – Gastrointestinal Tract/*microbiology	2 647	18,82
MH – *Psychotropic Drugs	1 690	–0,27	MH – Insulin Resistance	7 251	18,79
ИТОГО	149 420	–2,23	ИТОГО	255 052	21,27

ства и с выраженным нарастанием манипулятивных сентиментов, подобных встречающимся в «жёлтой прессе» западных стран (отдельные примеры приведены на рис. 7, *б*).

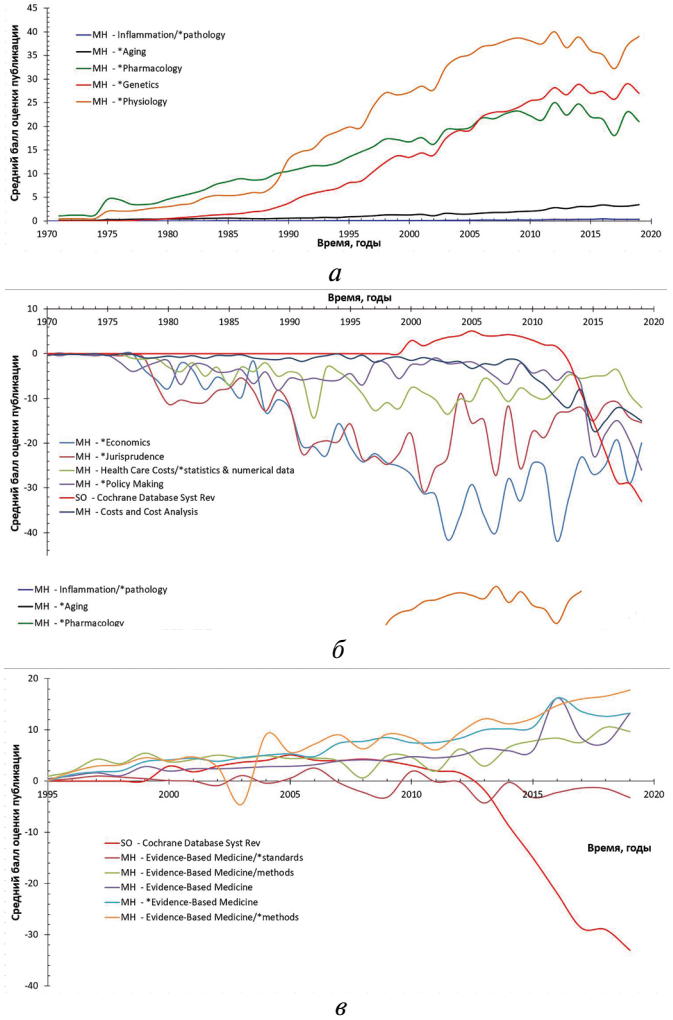


Рис. 7. Примеры динамики β-балла по различным категориям PUBMED:
а — примеры положительной динамики; *б* — примеры отрицательной динамики; *в* — примеры из области доказательной медицины

Наиболее характерной и несколько неожиданной была динамика рубрики «SO – Cochrane Database Syst Rev», которая ассоциирована, очевидным образом, с проблематикой доказательной медицины. В самом деле, до 2008 года β-балл публикаций под этой рубрикой колебался вблизи значений +1,5...+2,2. После 2008 года началось постоянное снижение значений β-балла, так что в 2013 г. средний β-балл публикаций в этой рубрике приобрёл отрицательное значение. После 2013 г. началось крайне резкое падение значений β-балла (на 5,1 балла/год), так что к концу 2019 года среднее значение β-балла по этой рубрике составит –32,0. В то же время почти все остальные другие рубрики, имеющие непосредственное отношение к доказательной медицине («Evidence-Based Medicine/*methods», «Evidence-Based Medicine/*education», просто «*Evidence-Based Medicine» и др.) характеризовались отчётливой положительной динамикой (рис. 6В). Исключение составила рубрика «Evidence-Based Medicine/*standards», в которой также отмечена отрицательная динамика, хотя и не столь выраженная.

Столь резкое изменение сентимент-качества публикаций в двух упоминаемых выше рубриках позволяет говорить о дискредитации доказательной медицины под видом разработки т. н. «международных стандартов доказательной медицины» и полностью соответствует сформулированной ранее концепции захвата области доказательной медицины т. н. «пиратами» (термин работы [23]). В работе [23] проф. *Ioannidis JPA с соавторами отмечают, что «доказательная медицина платит цену своего успеха: получив более широкое признание, ею манипулируют и злоупотребляют для поддержки извращенных «повесток дня», которые подрывают репутационную ценность доказательной медицины. Иногда конфликты, стоящие за этими повестками дня, настолько сильны, что можно беспокоиться о том, является ли этот рейдерский захват доказательной медицины обратимым»* [23]. По результатам настоящего исследования можно предположить, что обсуждаемый

Таблица 3

Примеры отдельных англоязычных научных журналов с наиболее отрицательными и наиболее положительными значениями β-балла по всем публикациям за последние 50 лет (1970–2019 гг.)

Журнал	Количество статей	β-балл
SO – EBRI Issue Brief	214	–13,78
SO – Reprod Freedom News	143	–7,91
SO – Evid Rep Technol Assess (Full Rep)	73	–7,16
SO – Harv Bus Rev	1 357	–5,85
SO – Can HIV AIDS Policy Law Rev	395	–4,90
SO – Annu Rev Popul Law	589	–4,22
SO – J Am Health Policy	204	–3,74
SO – Fam Plann Perspect	1 389	–3,61
SO – Lancet HIV	311	–2,74
SO – Conscience	103	–2,21
SO – Bioethics	1 394	–2,07
SO – Cochrane Database Syst Rev	12 405	–1,86
SO – AIDS Treat News	808	–1,69
SO – AIDS Policy Law	4 225	–1,65
SO – N Engl J Hum Serv	48	–1,40
SO – Health Law Vigil	748	–1,11
SO – Evid Based Dent	842	–1,10
SO – Issues Reprod Genet Eng	54	–0,94
SO – Harv Health Lett	1 635	–0,84
SO – Autism Res	587	21,14
SO – Gigascience	237	21,27
SO – J Proteome Res	6 573	21,54
SO – Database (Oxford)	633	21,71
SO – Clin Epigenetics	390	21,85
SO – Wiley Interdiscip Rev RNA	429	21,87
SO – Ecology	3 693	22,05
SO – Fam Syst Health	351	22,09
SO – Birth Defects Res C Embryo Today	361	22,11
SO – Cell J	374	22,16
SO – Clin Proteomics	171	22,36
SO – Iran J Microbiol	381	22,61
SO – BMC Geriatr	1 225	22,82
SO – Eur J Sport Sci	686	22,84
SO – Nutr Diabetes	250	22,89
SO – Sports Med	2 396	23,84
SO – Front Plant Sci	5 955	23,85
SO – BMC Biotechnol	1 207	23,99
SO – J Comput Phys	59	24,49
SO – BMC Microbiol	3 104	24,92
SO – PLoS Comput Biol	4 966	25,19
SO – Metabolomics	310	27,39
SO – BMC Genomics	9 555	28,11
SO – Microbiome	321	30,80
SO – BMC Syst Biol	1 714	35,97

«рейдерский захват» произошёл в районе 2013–2014 годах (см. рис. 6, *в*).

Такого рода «медицинские пираты», зачастую, характеризуются полным отсутствием реальной клинической практики и, тем не менее, обладают существенным медийным ресурсом для навязывания своих произвольных мнений сотням тысяч реальных врачей во всем мире [24]. Поэтому ряд ведущих аналитиков вполне обоснованно утверждают, что в настоящее время метаанализы по типу кохрейновских не являются сколько-нибудь доказательными хотя бы вследствие повсеместного использования устаревших и, более того, ошибочных методов анализа данных [25]. Принимая во внимание, что в Австралии, Канаде, ЕС и США официально зарегистрирована торговая соответствующая марка [26], и что текстовые продукты под данной торговой маркой всё ещё пользуются популярностью среди врачей, «пираты», упоминаемые выше, действительно захватили весьма ценный властный ресурс. При этом резко упал уровень дискурса: в отличие от сдержанного и более или менее положительного дискурса до 2008 года (β = 1,5–2,2) дискурс большинства публикаций буквально «упал» до выраженно манипулятивного нагнетания негативных эмоций, агрессии, сектантской нетерпимости и т. п. (β = –32,0 в 2019 году).

Типичным примером «текстового продукта», произведённого после этого «захвата», является опубликованная в 2018 г. статья под кодовым номером «CD003177». Данная статья, детально проанализированная нами ранее [27], является своего рода «лидером» среди публикаций с отрицательным β-баллом (β = –42, в PUBMED таких статей менее 0,5 %, см. распределение на рис. 2). При этом числа манипулятивных сентиментов (β_1 = 55), сентиментов, отражающих негативное личное отношение (β_8 = 35), негативный эмоциональный фон (β_{13} = 37), раздор/агрессию (β_{10} = 23) и «сектантскую» лексику (β_{11} = 32), даже взятые по отдельности, существенно превышают суммарный отрицательный балл (β_-) подавляющего большинства (99,98 %) из 19,9 млн исследованных публикаций (рис. 3, *б*).

Экспертный анализ текста «CD003177» указал на грубейшие нарушения, допущенные при сборе и анализе данных, включая отсутствие чёткой клинической логики при построении метаанализа, анализа клинической неоднородности когорт и незнание простейших основ фармакологии и фармации (например, различие между лекарственным препаратом, БАДом и пищевым продуктом) [27]. Сделанные в работе [28] выводы о «максимально возможном игнорировании основ фармакологии, биохимии и эпидемиологии на фоне догматизации шаблонных моделей мышления» весьма органично подтверждаются чрезвычайно высокими значениями баллов «сектантства», «раздора/агрессии» и негативного личного отношения для данной публикации (см. выше).

Описанные проблемы со «стандартами доказательной медицины» отнюдь не ограничены обсуждаемой выше проблематикой (рубрика «Evidence-Based Medicine/*standards» и т. п.). Используемая методология сентимент-анализа биомедицинских текстов указывает, в частности, и на такой аспект использования негативных языковых штампов под прикрытием «доказательности», как недобросовестная конкуренция.

Языковые манипуляции как средства недобросовестной конкуренции против микронутриентных препаратов

В ходе упоминаемых нами ранее анализов публикаций для написания ряда монографий по нутрициологии мы убедились в существовании огромного массива реальных доказательных исследований, указывающих на необходимость компенсации витаминно-минеральных дефицитов для эффективной профилактики многочисленных хронических патологий. Полученные в настоящей работе оценки результативности десятков тысяч исследований позволяют утверждать, что, начиная с 2012 года, в англоязычной медицинской литературе против микронутриентных препаратов ведётся настоящая «гибридная война» (см. примеры далее).

И фундаментальные, и клинические результаты научных исследований не дают никакого сомнения в том, что для сохранения здоровья человек нуждается в ежедневном потреблении, как минимум, 33 витаминов и микроэлементов. К сожалению, технология выращивания растений и животных в промышленных масштабах направлена на достижение максимальных объёмов продукции в кратчайшие сроки. В результате, витамины в современных продуктах питаниях не успевают накопиться. Отметим, что разговоры о том, что «раньше жили лучше без всяких витаминов» основаны на полном незнании статистики длительности жизни, материнской и младенческой смертности в прошлом, особенно в средневековье и даже в начале 20-го века.

Дефициты витаминов и микроэлементов существуют в самых разных странах: и в «бедных», и в «богатых», где выбор продуктов весьма широк. Например, крупномасштабное исследование женщин репродуктивного возраста показало, что суточное потребление витаминов часто не достигает нормы. Ситуация и в России, и в западной Европе приблизительно одинакова: одновременно всеми жизненно необходимыми микронутриентами обеспечено менее 10 % населения и в России, и в странах ЕС [29] (рис. 8).

Потребление необходимого числа калорий не означает потребления необходимого количества микронутриентов. В результате, развиваются полигиповитаминозы (т. е. дефициты сразу нескольких микронутриентов). Метрический анализ данных исследований [29, 30] показал, что если эти сочетанные дефициты витаминов и микроэлементов продолжаются годами, то многократно возрастает риск коморбидных

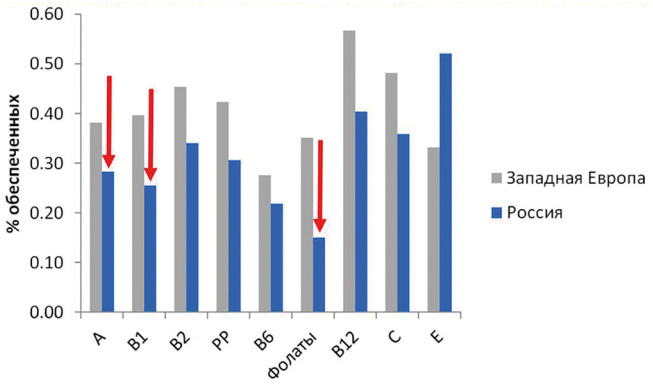


Рис. 8. Обеспеченность витаминами женщин репродуктивного возраста (n = 2141)

патологий: атеросклероза, тромбоза, артериальной гипертонии, инфаркта, инсульта, накопления токсических металлов, опухолей, ожирения и диабета (рис. 9). Всё это приводит к ускорённому старению и к сокращению длительности жизни.

Результаты цитируемого выше исследования, равно как и результаты десятков тысяч других исследований, указывают на существование дефицитов витаминов и связанные с этим риски для здоровья. Тысячи исследований показывают, что компенсация дефицитов витаминов эффективна для профилактики

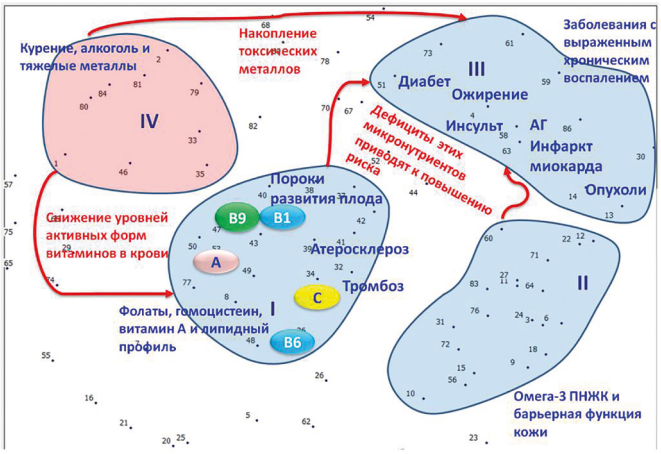


Рис. 9. Метрический анализ взаимосвязей хронических коморбидных патологий и микронутриентных дефицитов

практически каждой из т. н. «болезней цивилизации». Поэтому возникает вопрос: а почему столь важная информация (доступная, кстати, в огромном количестве в специализированной научной литературе) всячески вытесняется из медийного пространства? Тому есть несколько причин.

Во-первых, результаты настоящего сентимент-анализа текстов из PUBMED позволяют утверждать о резкой активизации скоординированных медийных атак на витамины и микронутриенты, которые проводятся особым «анти-витаминным» лобби. Очевидно, что чем больше больных, тем больше рынок для

сверх-дорогих лекарств. Поэтому, дотации витаминов и микроэлементов, являющиеся экономически выгодными и клинически эффективными методами борьбы с хроническими заболеваниями в масштабах популяций, совершенно не выгодны для продавцов сверхдорогих и весьма токсичных лекарств. При этом это именно скоординированная атака, т. к. включает далеко не только истерические публикации в жёлтой прессе, но и якобы «научные» публикации в престижных англоязычных журналах.

Приведём пример по фундаментальной и клинической медицине витамина D_3 [31]. Профилактика дефицита витамина D_3 действительно является чрезвычайно экономически выгодным способом снижения нагрузки населения хронической патологией. Помимо многочисленных экспертных оценок, приводимых в монографии [31], в крупномасштабном исследовании (n = 7217) была прямо продемонстрирована корреляция между более низким уровнем 25(OH)D_3 в крови (<20 нг/мл) и более высокими затратами на содержание пациента в стационаре (p = 0,001) [32].

Тем не менее, разработанная система сентимент-анализа продолжает регистрировать вал «безрезультатных» исследований витамина D_3 ($\beta < 0$, $\beta_4 > 10$), характеризующихся характерной шаблонной лексикой. Это и термины жёсткого отрицания клинических эффектов витамина D_3 («not», «no», «did not», «no significant difference», «any evidence», «no use of» и др.), употребляемых с абнормально высокой частотой наподобие некой ритуальной мантры. Это и чересчур частое употребление словечка «все» («ALL»). Использование данного слова должно быть весьма осторожным: ведь всем известен парадокс критянина Эпименида («Все критяне – лжецы»). Поэтому, абнормально частое употребление слова «все» указывает на необоснованное стремление к обобщению, причём не имея на то никаких оснований. С психологической точки зрения, неправомерно частое использование слова «все» может указывать на избыточную эмоциональность, дефицит логического мышления или же на преднамеренные попытки эмоционального давления на читателя, предпринимаемое под прикрытием авторитета «доказательной медицины».

В целом, анализ базы данных PUBMED показал, что с 2013 по 2018 гг. резко увеличилось число англоязычных «безрезультатных» исследований по витамину D, в которых приём витамина D, по заявлениям авторов, «ни к чему не приводит» (рис. 10). Если посмотреть, кто же публикует эти, так сказать, «исследования», то почти в каждом случае авторы имеют ярко выраженный конфликт интересов.

Есть весьма курьёзные примеры конфликта интересов, которые выглядят просто как моральный урок (рис. 11). Например, в Австралии и в Новой Зеландии результативность исследований эффектов витамина D близка к нулю: только одно из сорока исследований в Новой Зеландии показало, что витамин D полезен (в Австралии – четыре из пятидесяти шести). Поскольку эти две страны – абсолютные лидеры по безрезультатности исследований витамина D, то, наверное, на австралийском континенте действуют какие-то другие законы физики, химии и биологии. Уже не говоря о сильнейшем лобби молокозаводчиков (мировое лидерство по производству сухого молока). Мы обсудили эту взаимосвязь ранее [33]. Кстати, крайне любопытно отметить, что языковые штампы «необходимы дальнейшие исследования» и «источник финансовой поддержки...» являются характерными особенностями именно безрезультатных исследований по витамину D_3.

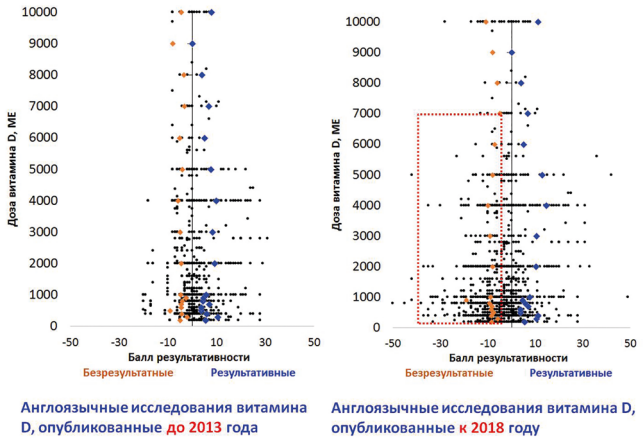


Рис. 10. Динамика β-балла клинических исследований эффектов применения препаратов витамина D: стратификация по дозам колекальциферола

К сожалению, медийная «гибридная война» против микронутриентов усугубляется ещё и вследствие густопсового невежества, а также нежелания разбираться в чём-либо. А зачем заниматься анализом больших данных? А зачем делать какой-то там сентимент-анализ публикаций, которые печатаются в «очевидно престижных журналах», из «списка Web of Science», причём с «высоким рейтингом цитирования»? Зачем столь детально разбирать результаты клинических исследований? Конечно, гораздо проще неким актёрам средней руки, которые наряжаются выдающимися

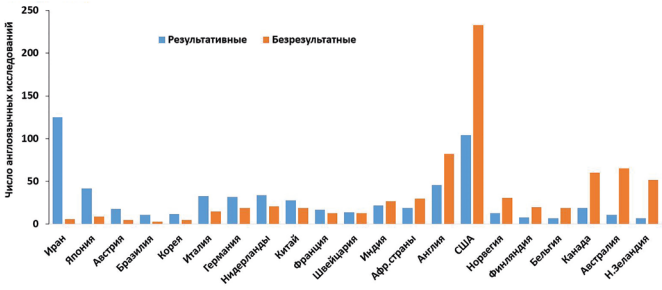


Рис. 11. Результативность англоязычных клинических исследований витамина D_3 по различным странам

Примечание: Страны упорядочены по убыванию индекса результативности (О.Ш. числа результативных и безрезультатных исследований)

докторами, категорично заявлять на телевидении, что «витамины не нужны», «доказательная медицина доказала, что витамины опасны», «витамины приносят выгоду только их производителям» и т. п.

Тем не менее, предлагаемая в настоящей работе методология сентимент-анализа биомедицинских исследований позволяет если не противодействовать, то, по крайней мере, идентифицировать медийные атаки против микронутриентов, тем самым нивелируя их эффективность. Очевидно, что адекватный исследователь не будет доверять «штампованным» метаанализам с престижной маркой и с очевидными элементами эмоциональной манипуляции.

Предлагаемая методология сентимент-анализа может быть эффективно использована для разработки методических пособий и национальных рекомендаций по медицине. С использованием данной методологии сентимент-анализа были разработаны, в частности, российские национальные рекомендации по витамину D [34].

Другой пример: нами был проведён анализ текстов англоязычных публикаций, цитируемых в некоторой неопубликованной методичке. Из 169 ссылок на статьи, цитируемые в анализируемом тексте методички, публикации с отрицательным β-баллом составили 40 (т. е. 24 %). При этом были выявлены не менее одиозные примеры наиболее манипулятивных публикаций, чем упоминаемый выше текст «CD003177» [27, 28]. В частности, значение β-балла для текстов «CD004909» и «CD009154» составило β = –95 (публикаций со столь низкими значениями β-баллов менее 0,01 % среди 30 млн публикаций в PUBMED). Большинство цитируемых публикаций по использованию микронутриентов при беременности являлись манипулятивными (значения β-балла в диапазоне –40...–8). Анализ эмпирических функций распределения значений β-баллов,

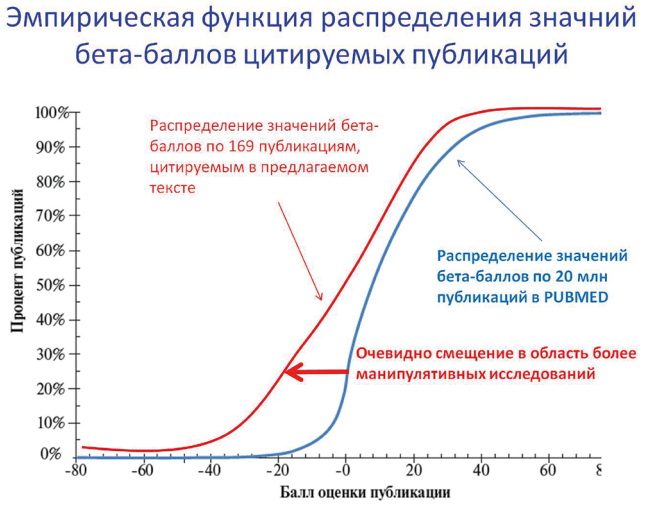


Рис. 12. Анализ эмпирических функций распределения значений β-баллов, полученных при анализе текста некоторого методического пособия

полученных при анализе текста рассматриваемой методички, указывает на статистически достоверное (p = 0,004 по тесту Колмогорова–Смирнова) смещение цитируемых публикаций в область манипулятивных (рис. 12). В настоящее время текст методического пособия проходит существенную переработку.

О медийный войнах, недодопинге и скандале на пустом месте

"Громче всех кричит
«ДЕРЖИ ВОРА!!» сам вор..."

Русская народная поговорка

Говоря о враждебных действиях в медийном пространстве, нельзя не упомянуть о нашумевшем скандале, связанном с якобы употреблением российскими спортсменами якобы допинговых средств. Даже с точки зрения профессионального фармаколога, весь это скандал, очевидным образом, является чёрным пиаром российского спорта – ведь в качестве допинга назывались такие средства как мельдоний (антигипоксант), переливание крови и т. п. Применение описанной выше методики сентимент-анализа позволило выявить ряд псевдонаучных и высокоманипулятивных публикаций, которые имеют отношение к спортивной медицине.

Несмотря на отмеченную ранее позитивную динамику бета-балла по спортивной медицине, разработанные алгоритмы позволяют идентифицировать публикации в данной области, включающие неправомерные обобщения и откровенную манипуляцию простейшими фактами. Например, алгоритм указал на одну из публикаций небезызвестного ныне г-на Родченкова как характеризующуюся чрезвычайно высоким уровнем лингвистической манипулятивности (β-балл = –15), нетипичным для публикаций по спортивной медицине (менее 0,04 % публикаций по спортивной медицине характеризовались таким значением β-балла).

Не затрагивая достаточно короткий текст самой публикации [35], уже сам абстракт публикации заставляет насторожиться читателя, не готового к столь неуместной манипуляции сознанием: здесь и подмена понятий, и нарушения логики, и очевидная презумпция виновности российских спортсменов, и пренебрежение фундаментальными основами математической статистики и др.

Абстракт текста [35] начинается с утверждения, что «гомологическое переливание крови – это запрещённый метод манипуляций с кровью». Однако гомологическое переливание крови (профессионалы, вообще-то, говорят, «инфузионно-трансфузионная терапия») – этот общепринятый метод лечения! В статье же авторы имеют в виду т. н. «переливание крови от спортсмена к спортсмену» (не по медицинским показаниям, о чём авторы, опять же, умолчали) –

не вполне легальной псевдомедицинской процедуре, якобы улучшающей снабжение тканей кислородом. Нельзя не подчеркнуть, что последнее утверждение не имеет никакой доказательной базы, т. к. не было проведено и не было опубликовано никаких рандомизированных исследований по переливаниям крови спортсменам-олимпийцам с последующей оценкой спортивных результатов.

Далее авторы текста [35] утверждают, что «за последние шесть лет не было зарегистрировано никаких негативных аналитических данных, касающихся гомологичных переливаний крови». Однако в тексте тут же формулируется презумпция виновности российских спортсменов, т. к. в следующем предложении появляется утверждение того, что переливания-то, мол, происходят, но российские спортсмены якобы «проводят тщательный отбор потенциальных доноров». Затем, авторы формулируют предположение, что "любой спортсмен может быть потенциальным донором для партнеров по команде с тем же фактором RhD и группой крови AB" и утверждают, что при анализе фенотипа эритроцитов у 535 российских спортсменов было обнаружено «несколько» (не указано сколько) пар спортсменов с одинаковым фенотипом.

Таким образом, только текст абстракта содержит существенное количество манипулятивных штампов, связанных с преднамеренными или с непреднамеренными нарушениями логики. Текст статьи позволяет сделать ещё большее количество «открытий». Заметим, что в статье подробнейшим образом приведены совершенно лишние данные по сочетаниям признаков RhD/AB по разным видам спорта (в 2 таблицах статьи, состоящей из 2 страниц) и практически полностью сокрыты реально важные данные о якобы исследованных маркёрах фенотипов эритроцитов (C, c, E, e, Jka,Jkb, Fya, Fyb).

Несмотря на очевидное сокрытие важнейших данных по маркёрам эритроцитов авторы [35] смело делают вывод о том, что, дескать, «на основе частоты встречаемости антигенов эритроцитов была рассчитана теоретическая вероятность обнаружения донора в команде с точно таким же фенотипом». При этом никакая вероятность не была рассчитана (авторам следовало бы изучить математическую статистику перед тем, как использовать данный термин), а была сосчитана некая волюнтаристски определённая частота встречаемости идентичного фенотипа (причём с ошибками в приводимой формуле). После этого авторы утверждают, что «фактическое число случаев, когда два человека имеют один и тот же фенотип в одном и том же виде спорта, было в пять раз выше теоретической вероятности». Данное утверждение вообще не выдерживает никакой критики, т. к. авторы даже не удосужились оценить статистическую достоверность полученного ими различия в частотах (потому и написали «несколько пар спортсменов», т. к. приведение конкретного числа спортсменов сразу же поднимает вопрос о статистической достоверности основного вывода «исследования»), уже не говоря о том, что авторы подменили строго определяемое математическое понятие «вероятность» понятием «частота».

Заметим, что при попытке оценить статистическую достоверность, например, по критерию Пирсона, различия в частотах могут достигать и 4, и 5, и 6 раз, но не быть статистически достоверными. Текст и абстракта, и самой статьи [35] перегружен англоязычными лингвистическими маркёрами лингвистической манипуляции наподобие «was in fact», «prohibited method», «no adverse», «this kind of», «would be a more», «would fail» и многими другими, так что β_-балл статьи составил 51 (практически, абсолютный рекорд для статей по спортивной медицине – менее 0,007 % статей характеризовались такими значениями β_-балла!). Остаётся только заметить, что если бы эта и несколько других явно манипулятивных публикаций того же автора были идентифицированы ранее, то, вероятно, можно было бы избежать целой серии медийных атак против российских спортсменов, которые активно продолжаются до сих пор, несмотря на полное отсутствие каких-либо материальных доказательств якобы совершенных «нарушений».

О манипулятивных публикациях, направленных на дискредитацию психиатрии как науки

«Если человеческое равенство надо навсегда сделать невозможным, если высшие, как мы их называем, хотят сохранить своё место навеки, тогда господствующим душевным состоянием должно стать управляемое безумие».

Дж. Оруэлл, антиутопия «1984».

Эта фраза известного британского писателя вызывает различные ассоциации. В России почему-то некоторые «креаклы» думают, что Дж. Оруэлл таким образом критиковал советский коммунизм и т. п. Никому из этих «креативных» меньшинств и в голову, почему-то не приходит, что Джордж Оруэлл (настоящее имя – Эрик Артур Блэр), вообще говоря, британский писатель и, как всякий психически адекватный писатель, он пишет о своей стране.

О каком «безумии» мог говорить Оруэлл? Безумная реклама из телевизора, имеющая многие признаки т. н. «нейролингвистического программирования»? Безумие телепередач, где гигантскими буквами пропагандируется «АЛЧНОСТЬ»? Бытовое безумие обыкновенного фашизма, охарактеризованного гениальным М. Роммом? Да, эти разновидности безумия очень опасны. Нас однако интересуют здесь чисто психиатрические аспекты проекции смысла цитируемой выше фразы английского писателя, причём в применении к анализу больших текстовых данных.

В самом деле, если некие облечённые властью персонажи хотят сеять то, что реально сертифицируется врачами-психиатрами как «безумие», им нужно решить несколько задач, в т. ч.:

• Легализация всех возможных извращений, которые считались таковыми даже в племенах дикарей-людоедов. Почти сделано, т. к. легализация таковых — официальная политика почти всех западных стран и наказывают уже не за извращения, а за противостояние им. Чтобы это понять, достаточно открыть любой британский или американский таблоид.

• Легализация химической зависимости (сначала т. н. «лёгких наркотиков»). Близко к завершению, см. ситуацию в западной Европе, на британских островах и в отдельных штатах США.

• Широчайшее распространение и пропаганда поведения высокого риска для жизни (в т. ч. суицида). В активной фазе — см. многочисленные медийные материалы о том, как ради «эпатажного селфи» сотни молодых людей во всём мире расстаются с жизнью.

• Устранение авторитета медицины вообще, полная дискредитация т. н. «доказательной медицины». Вполне успешно продвигается, см. предыдущие разделы статьи.

• Размытие установленных критериев психиатрических патологий, продвижение деструктивной идеологии «все психически здоровы, но с некоторыми отклонениями».

В последнем случае, т. е. в разрушении психиатрии как науки, активно принимают участие некоторые «психиатры». Разработанный нами метод топологического сентимент- анализа позволяет выявлять реальные случаи таких ультра-манипулятивных публикаций, не имеющих ничего общего с психиатрией, но, тем не менее, публикуемых в профессиональных журналах по психиатрии. В результате, алгоритм выявил поднимающуюся волну статей (несколько десятков статей в год), в которых, и в самом деле, психиатрия развенчивается как наука по принципу «генетика – лженаука», «кибернетика – буржуазная наука» и проч.

Рассмотрим, например, весьма яркий пример в виде публикации [36] и соответствующего медийного материала. Британские учёные (буквально – университет Ливерпуля) доказали, что, оказывается:

• Все психиатрические диагнозы в руководстве «Diagnostic and Statistical Manual (DSM)», что называется, «на одно лицо» и существенно не отличаются друг от друга. Заметим, что словечко «все» исходит от авторов текста [36].

• Все психиатрические диагнозы маскируют, оказывается, какие-то неспецифические «травмы» и «враждебные события» («adverse events» – классическое «хорьковое слово», см. выше).

• Ни один диагноз ничего не говорит о какой-то абстрактной «индивидуальности» пациента и как лечить его/её.

• Рабочие критерии психиатров, повсеместно используемые в практике, научно бессмысленны («scientifically meaningless»).

При этом уровни манипулятивных и пропагандистских сентиментов, выявленные методами топологического анализа больших данных в данной публикации просто зашкаливают – в 10 раз выше, чем в среднестатистической публикации по психиатрии. Вот пример сразу нескольких манипулятивных конструкций всего лишь в одном предложении: руководство «Diagnostic and Statistical Manual (DSM)» оказывается представляет собой «диагностическое наклеивание ярлыков» («diagnostic labelling») и является «неумной категорной системой» (disingenuous categorical system) [36]. В общем, ситуация в полном соответствии с известным рассказом Э.А. По («Система доктора Смоля и профессора Перро») и с известным голливудским фильмом 2014 года, очевидно снятым по мотивам этого рассказа.

Заключение

В работе сформулирована методика анализа «больших данных» биомедицинских публикаций, основанная на топологической теории сентимент-анализа медицинских текстов (т. е. анализа эмоциональной модальности). Разработаны алгоритмы, позволяющие с 90 % точностью классифицировать тексты по 16 классам сентиментов (манипулятивные обороты речи, исследования без положительных результатов, пропаганда, подделка результатов, негативное личное отношение, агрессивность текста, негативный эмоциональный фон и др.). На основе алгоритмов предложена балльная шкала оценки сентимент-качества исследований (β-балл) и проведён анализ текстов абстрактов 19,9 млн публикаций из PUBMED. Показано, что публикации с низким сентимент-качеством (β-балл текста меньше 0, что соответствует преобладанию манипулятивных и негативных сентиментов) составляют 18,5 % (3,7 из 19,9 млн). Рубрикация всего массива публикаций по 27 840 рубрикам (MESH-система PUBMED) указала на повышение β-балла по годам (т. е. на положительную динамику качества исследований) для 27 090 исследованных рубрик. Наиболее интенсивная положительная динамика найдена для исследований по использованию методов прикладной математики и интеллектуального анализ данных в медицине.

Выделены 249 рубрик с резко отрицательной динамикой качества и с выраженным нарастанием манипулятивных сентиментов, подобных встречающимся в «жёлтой прессе» западных стран. Для публикаций из данных рубрик характерны отрицательные значения β-балла, т. е. преобладание в текстах публикаций манипулятивных языковых конструкций над содержательными. К данным рубрикам относятся публикации по экономическим и юридическим аспектам

биомедицины, по разработке т. н. «международных стандартов» для контроля за рождаемостью, тексты по экономике развивающихся стран, по психотропным препаратам, по легализации эвтаназии, стоимости стоматологических услуг в западных странах и др. Крайне интересно отметить, что абсолютным лидером по резкому ухудшению сентимент-качества публикаций являлись 12 405 публикаций из рубрик, имеющих отношение к доказательной медицине (падение β-балла более чем на 5 баллов/год за последние 6 лет – больше, чем во всех остальных 248 рубриках).

Таким образом, разработанный комплекс алгоритмов позволяет проводить эффективную оценку сентимент-качества биомедицинских исследований, отфильтровывая потенциально псевдонаучные публикации, публикуемых под масками якобы «доказательных исследований», «международных рекомендаций», «рекомендуемых стандартов», «мнения международного сообщества» и т. п. На наш взгляд, использование подобных систем алгоритмов может быть полезно в рамках реализации федерального закона № 489-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» от 25.12.2018. В рамках этого закона постановлено, что действующие в настоящее время протоколы лечения будут применяться до их пересмотра не позднее 31 декабря 2021 г. Предполагается, что клинические рекомендации будут медицинскими профессиональными НКО по отдельным группам заболеваний [37].

Очевидно, что идентификация негативных, манипулятивных и прочих сентиментов в публикациях PUBMED затруднит для НКО, финансируемых из-за рубежа, проведение «накачки» врачей негативными эмоциями, педалирование соответствующих деструктивных тем (см. левую колонку табл. 2) и выдачу штампованных «fake news» за якобы «доказательные» исследования. Выборки статей из PUBMED, не содержащие лингвистических признаков манипуляции, весьма важны для разработки клинических рекомендаций [38], учёта международного опыта по организации агентств по оценке технологий здравоохранения [39], повышения эффективности поиска медицинских разработок с инновационным потенциалом [40], в т. ч. инновационных лекарственных препаратов и для реализации других важных направлений российского здравоохранения.

Также предполагаем, что сформулированный подход к анализу текстов поможет врачам выработать: 1) культуру грамотного игнорирования агрессивных меньшинств, которые навязывают свою «кочку зрения» через те или иные средства массовой информации; 2) навык сопротивления бездумному подчинению тоталитарной секте «доказательщиков»; 3) разумное противостояние интернет-среде, в которой работают платные профессионалы, поддерживающие постоянное раздражение в россиянах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимов Валерий Алексеевич
ORCID ID: 0000-0003-4120-1071
д. м. н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Maximov Valery A.
ORCID ID: 0000-0003-4120-1071
D. Sci. in Medicine, Professor Department of dietetics and nutrition FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Торшин Иван Юрьевич
ORCID ID 0000-0002-2659-7998
SPIN-код: 1375-1114
к. х. н., с. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Torshin Ivan Yu.
ORCID ID 0000-0002-2659-7998
SPIN code: 1375-1114
PhD in Chemical, Senior researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russia; Big Data Storage and Analysis Center Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Громова Ольга Алексеевна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7663-710X
SPIN-код: 6317-9833
д. м. н, профессор, в. н. с., научный руководитель Института фармакоинформатики при ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Galustyan Anna N.
ORCID ID: 0000-0001-9679-632X
PhD in Medicine, Assistant of professor, Head of the Department of Pharmacology with the course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics FSBI HPE «SPbSPMU» MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Гоголева Ирина Викторовна
ORCID ID: 0000-0002-2178-8285
к. м. н, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Gogoleva Irina V.
ORCID ID: 0000-0002-2178-8285
PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Гришина Татьяна Романовна
ORCID ID: 0000-0002-1665-1188
SPIN-код: 1241-0701
д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Grishina Tatiana R.
ORCID ID: 0000-0002-1665-1188
SPIN code: 1241-0701
D. Sci. in Medicine, Professor, Head of Department of pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Громов Андрей Николаевич
ORCID ID: 0000-0001-7507-191X
SPIN-код: 8034-7910
инженер-исследователь ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Gromov Alexander N.
ORCID ID: 0000-0001-7507-191X
SPIN code: 8034-7910
FRC CSC RAS, Moscow, Russia;
Big Data Storage and Analysis Center Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Калачева Алла Геннадьевна
ORCID ID: 0000-0001-6144-5781
к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Kalacheva Alla G.
ORCID ID: 0000-0001-6144-5781
PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Кобалава Жанна Давидовна
ORCID ID: 0000-0003-1126-4282
SPIN-код: 9828-5409
д. м. н., профессор, член корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. РУДН, Москва, Россия

Kobalava Zhanna D.
ORCID ID: 0000-0003-1126-4282
SPIN code: 9828-5409
D. Sci. in Medicine, Professor, corresponding member of the RAS, head of the Department of internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics named after academician Moiseev V.S. PFUR, Moscow, Russia

Коденцова Вера Митрофановна
д. б. н., профессор, г. н. с. лаборатории витаминов и микроэлементов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

Лиманова Ольга Адольфовна
ORCID ID: 0000-0002-2342-3036
к. м. н, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Малявская Светлана Ивановна
ORCID ID: 0000-0003-2521-0824
SPIN-код: 6257-4400
д. м. н., профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

Рудаков Константин Владимирович
д. ф.-м. н., академик РАН, заместитель директора ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; заведующий кафедрой интеллектуальные системы МФТИ, Москва, Россия

Сардарян Иван Суренович
к. м. н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Сорокин Александр Игоревич
к. ф.-м. н., с. н. с. ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Стаховская Людмила Витальевна
ORCID ID: 0000-0001-6325-9237
д. м. н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЛФ, директор ФГБУ «ФЦЦПИ» Минздрава России, Москва, Россия

Тапильская Наталья Игоревна
ORCID ID: 0000-0001-5309-0087
SPIN-код: 3605-0413
д. м. н., профессор, в. н. с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Kodentsova Vera M.
D. Sci. in Biological, Professor, chief Researcher of the Laboratory of Vitamins and Trace Elements Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Limanova Olga A.
ORCID ID: 0000-0002-2342-3036
PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Malyvskaya Svetlana I.
ORCID ID: 0000-0003-2521-0824
SPIN code: 6257-4400
D. Sci. in Medicine, Professor, Head of Sciences FSBEI HE NSMU (Arkhangelsk) MOH Russia, Arkhangelsk, Russia

Rudakov Konstantin V.
D. Sci. in Physico-Mathematical, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director FRC CSC RAS, Moscow, Russia; Head of the Department of Intelligent Systems MIPT, Moscow, Russia

Sardaryan Ivan S.
PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics FSBI HPE «SPbSPMU» MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Sorokin Alexander I.
PhD in Physico-Mathematical, Senior Research Officer Big Data Storage and Analysis Center Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Stakhovskaya Ludmila V.
ORCID ID: 0000-0001-6325-9237
D. Sci. in Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, LF Director FSBS «FCCPS» MOH Russia, Moscow, Russia

Tapilskaya Natalia I.
ORCID ID: 0000-0001-5309-0087
SPIN code: 3605-0413
D. Sci. in Medicine, Professor, leading researcher of the Department of Assisted Reproductive Technologies FSBSI «The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott», Saint-Petersburg, Russia

Тетруашвили Нана Картлосовна
д. м. н., заведующая 2-м отделением акушерским патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

Tetruashvili Nana K.
D. Sci. in Medicine, Head of the 2nd department of obstetrics pathology of pregnancy FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» MOH Russia, Moscow, Russia

Федотова Любовь Эдуардовна
ORCID ID: 0000-0002-0778-1562
к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Fedotova Lyubov E.
ORCID ID: 0000-0002-0778-1562
PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Хаджидис Александр Кириакович
к. м. н., доцент кафедры аллергологии с курсом к клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Hadzhidis Alexander K.
PhD in Medicine, Assistant of professor of the Department of Allergology with a course in Clinical Pharmacology FSBI HPE «SPbSPMU» MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

Литература / References

1. Sanders S, Del Mar C. Clever searching for evidence. *BMJ*. 2005;330(7501):1162-3. DOI: 10.1136/bmj.330.7501.1162.

2. Ramos K, Linscheid R, Schafer S. Real-time information-seeking behavior of residency physicians. *Fam Med*. 2003;35(4):257–260.

3. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA (2007). ISBN 1-60021-048-1.

4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы, 2-е издание, переработанное и дополненное / Под ред. Е. И. Гусев, И. Н. Захарова). Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2021. – 736 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. Smena paradigm, 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe / Ed by EI Gusev, IN Zakharova. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ).]. ISBN 978-5-9704-5787-0.

5. Stewart Chaplin. “The Stained Glass Political Platform”. The Century Magazine, USA, 1900.

6. Summers E. Weasel Words: 200 Words You Shouldn't Trust: 200 Words You Can't Trust. Chambers (Ed.), Slang & Idiom Dictionaries, 2009. ISBN-13: 978-0550104762.

7. Watson D. Watson's Dictionary of Weasel Words, Contemporary Cliches, Cant and Management Jargon. Knopf; 1st Ed. 2004. ISBN-10: 1740513215, ISBN-13: 978-1740513210.

8. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16–28. DOI: 10.1134/S1054661817010151.

9. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184–199. DOI: 10.1134/S1054661817020110.

10. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319-327. DOI: 10.1134/S1054661813020156.

11. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–587. DOI: 10.1134/S1054661815040252.

12. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274–284. DOI: 10.1134/S1054661816020255.

13. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483–496. DOI: 10.1134/S1054661816030202.

14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(1):11–23. DOI: 10.1134/S1054661814010209.

15. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196-208. DOI: 10.1134/S1054661814020151.

16. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.

17. Чернышев В. М. Меч Обоюдоострый. Конспект по Сектоведению. – М.: Нобель Пресс; 2011; – 138 с. [Chernyshev VM. Mech Oboyudoostryj. Konspekt po Sektovedeniyu. Moscow: Nobel Press; 2011. (In Russ).]. ISBN 9785424134425.

18. Дворкин А.Л. Сектоведение: Тоталитарные секты. Опыт систематического исследования. 3-е изд., перераб. и доп. – Нижний Новгород: Христианская библиотека; 2014; 816 с. [Dworkin A.L. Sektovedenie: Totalitarnye sekty. Opyt sistematicheskogo issledovaniya. 3-e izd., pererab. i dop. Nizhny Novgorod: Hristianskaya biblioteka; 2014. (In Russ).]. ISBN 978-5-905472-03-9, 978-5-905472-21-3.

19. Okter A. Mastermind: The Truth of the British Deep State. Arashtirma Publishing. 2017; 698 pp.

20. Поппер К.Р. Предположения и опровержения: Рост научного знания: Пер. с англ. / К.Р. Поппер. – М.: ООО «Издательство АСТ»: ЗАО НПЛ «Ермак»; 2004. – 638 с. [Popper K. R. Conjectures and Refutations. The Growth of Scientific Knowledge. Moscow: OOO «Izdatel'stvo AST»: ZAO NPL «Ermak»; 2004. (In Russ).]. ISBN 5-17-012641-7; ISBN 5-9577-0652-3.

21. Арнольд В., Ильяшенко Ю., Аносов Д. и др. Динамические системы – 1. Итоги науки и техн. Сер. Соврем. пробл. мат. Фундам. направления. – М.: ВИНИТИ. – 260 с. [Arnold V, Ilyashenko Yu, Anosov D, et al. Dinamicheskie sistemy – 1. Itogi nauki i tekhn. Ser. Sovrem. probl. mat. Fundam. napravleniya. Moscow: VINITI. 260 p. (In Russ).].

22. Левенштейн В.И. Двоичные коды с исправлением выпадений, вставок и замещений символов // *Доклады Академий Наук СССР*. 1965;163(4):845-848. [Levenshtein VI. Dvoichnye kody s ispravleniem vypadenij, vstavok i zameshchenij simvolov. *Doklady Akademij Nauk USSR*. 1965;163(4):845-848. (In Russ).].

23. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol.* 2017 Apr; 84:11-13. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.001.

24. Ioannidis JP. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol.* 2016 May; 73:82–86. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.012.

25. Møller MH, Ioannidis JPA, Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2018 Apr; 44(4):518-520. DOI: 10.1007/s00134-017-5039-y.

26. Cochrane is a registered trademark in Australia, Canada, the European Community and the USA. 2017-09-19. [Internet] URL: trademarks.justia.com/791/85/cochrane-79185910.html. Дата обращения: 12.12.2019.

27. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. «Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных» // *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(9):26–34. [Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. About errors in meta-analyses of cardiovascular effects of omega-3 PUFA. Part 1. Pharmacological and clinical aspects of validity in the era of post-genomic research, artificial intelligence and big data analysis. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(9):26-34. (In Russ).]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34.

28. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. «Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 2. Интеллектуальный анализ данных и метаанализ клинически однородных исследований» // *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(9):36-43. [Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. About errors in meta-analyses of cardiovascular effects of omega-3 PUFA. Part 2. Intellectual analysis and meta-analysis of clinically homogeneous studies. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(9):36–43. (In Russ).]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-9-36-43.

29. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(2):5-15. [Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Gynecology, obstetrics and perinatology.* 2014;13(2):5–15. (In Russ).].

30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н. и др. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов // *Медицинский алфавит.* 2018;1(6):10–23. [Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN et al. Data mining in course and outcome of pregnancy: role of vitamin and mineral complexes. *Medical alphabet.* 2018;1(6):10–23. (In Russ).].

31. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы / Под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2017. – 568 с. : ил. ; 25 см. – Библиогр. в конце гл. – 3000 (1-й з-д 500) экз. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. Smena paradigmy / Ed by EI Gusev, IN Zakharova. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ).]. ISBN 978-5-9704-4058-2.

32. Hannemann A, Wallaschofski H, Nauck M et al. Vitamin D and health care costs: Results from two independent population-based cohort studies. *Clin Nutr.* 2018 Dec;37(6 Pt A):21490–2155. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.10.014.

33. Механик А.Г. Искусственный интеллект на страже здоровья. Беседа вторая с О.А. Громовой и И.Ю. Торшиным // *Стимул: Журнал об инновациях в России.* 30 Октября 2019. [Электронный ресурс]. [Mechanic AG. Iskusstvennyj intellekt na strazhe zdorov'ya. Beseda vtoraya s OA Gromova i IYu Torshin. *Stimul: ZHurnal ob innovaciyah v Rossii.* 2019;15(9):36–43. [Internet]. [cited October 30, 2019]. (In Russ).]. URL: https://stimul.online/articles/science-and-technology/iskusstvennyy-intellekt-na-strazhe-zdorovya-beseda-vtoraya/. Дата обращения: 23.06.2020.

34. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: Современные подходы к коррекции». Москва, 2018. Союз педиатров России. ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». [Nacional'naya programma «Nedostatochnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: Sovremennye podhody k korrekcii». Moscow, 2018. Soyuz pediatrov Rossii. FGAU «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr zdorov'ya detej» Minzdrava Rossii. FGBOU DPO «Rossijskaya medicinskaya akademiya nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya» Minzdrava Rossii. FGBUN «Federal'nyj issledovatel'skij centr pitaniya, biotekhnologii i bezopasnosti pishchi». (In Russ).].

35. Krotov G, Nikitina M, Rodchenkov G. Possible cause of lack of positive samples on homologous blood transfusion. *Drug Test Anal.* 2014 Nov-Dec;6(11-12):1160–1162. DOI: 10.1002/dta.1736.

36. Allsopp K et al. Heterogeneity in psychiatric diagnostic classification. *Psychiatry Res.* 2019 Sep;279:15-22. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.07.005.

37. Федин А.И. Президент РФ подписал закон о клинических рекомендациях. Невроньюс: новости Неврологии. 2019;1(51):1. [Fedin AI. Prezident RF podpisal zakon o klinicheskih rekomendaciyah. Nevron'yus: novosti Nevrologii. 2019;1(51):1. (In Russ).].

38. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(1):34–41. [Zhuravleva NI, Shubina LC, Sukhorukikh OA. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya].* 2019;12(1):34–41. (In Russ).] DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.

39. Омельяновский В.В., Федяева В.К., Мусина Н.З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2018;11(3):003-007. [Omelyanovsky VV, Fedyaeva VK, Musina NZ. The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia. *Farmakoekonomika. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya].* 2018;11(3):003–007. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007.

40. Хрусталев М.Б., Максимова А.А. Эффективный поиск научных разработок с инновационным потенциалом в медицине // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(1):27–33. [Khrustalev MB, Maksimova AA. Effective search for potentially innovative scientific results in medicine. FARMAKOEKONOMIKA. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology [Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya].* 2019;12(1):27–33. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.27–33.

Исследование острой токсичности ГИЖ-290 на мышах

Алексеева С. В., Сорокина А. В., Волкова А. В., Забродина В. В., Мирошкина И. А., Качалов К. С., Алексеев И. В., Захаров А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Исследование острой токсичности является общепринятой процедурой доклинического исследования безопасности потенциальных лекарств. Исследовано соединение ГИЖ-290, являющее производным 4-фениллпирролидона– 2,6- диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты и обладающее ноотропным и противосудорожным действием. Результаты, полученные после однократного перорального и внутрибрюшинного введения мышам, позволяют отнести ГИЖ-290 к 4 классу токсичности – «малотоксичные вещества». В ходе исследования выявлены нейротоксические эффекты ГИЖ-290, которые могут быть обусловлены основной фармакологической активностью соединения, использованного в сублетальных дозах.

Ключевые слова: ГИЖ-290; острая токсичность; нейротоксичность; мыши

Для цитирования:
Алексеева С.В., Сорокина А.В., Волкова А.В., Забродина В.В., Мирошкина И.А., Качалов К.С., Алексеев И.В., Захаров А.Д. Исследование острой токсичности ГИЖ-290 на мышах // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 4. – С. 41–46. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-41-46

The acute toxicity study GIZH-290 in mice

Alekseeva SV, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Miroshkina IA, Kachalov KS, Alekseev IV, Zaharov AD

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Abstract. Acute toxicity testing is a commonly accepted procedure for preclinical testing of the safety of potential drugs. The compound GIZh-290, which is a derivative of 4-phenylpyrrolidone– 2,6 - dimethylanilide (2-oxo-4-phenylpyrrolidine-1-yl) acetic acid and has a nootropic and anticonvulsant effect, was studied. The results obtained after a single oral and intraperitoneal administration to mice allow us to attribute GIZH-290 to the 4th class of toxicity – "low-toxic substances". The study revealed the neurotoxic effects of GIZH-290, which may be due to the main pharmacological activity of the compound used in sublethal doses.

Keywords: GIJ-290; acute toxicity, neurotoxicity; mice

For citations:
Alekseeva SV, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Miroshkina IA, Kachalov KS, Alekseev IV, Zaharov AD. The acute toxicity study GIZH-290 in mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2020;(4):41–46. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-41-46

Введение

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» на базе структур рацетамонов синтезировано производное 4-фениллпирролидона, получившее обозначение ГИЖ-290 и являющееся 2,6- диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты. В фармакологических экспериментах соединение продемонстрировало ноотропное и противосудорожное действие [1–4]. Эти наблюдения определили перспективу создания на его основе новых оригинальных лекарственных препаратов.

Исследование острой токсичности является общепринятой процедурой доклинического исследования безопасности потенциальных лекарств.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось определение летальных доз ГИЖ-290, при пероральном и внутрибрюшинном введении мышам.

Задачи исследования – определить среднелетальные дозы, зарегистрировать сроки развития интоксикации с подробным описанием клинической картины, зафиксировать гибель животных, определить класс токсичности субстанции ГИЖ-290 [5, 6].

Материалы и методы

Исследование острой токсичности было проведено на белых беспородных мышах обоего пола при внутрибрюшинном введении (n = 72, масса 18–20 г) и при пероральном введении (n = 60, масса 18–20 г).

Мыши были получены из филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России и содержались в виварии в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Работы с мышами выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123.

В эксперименте использовали соединение ГИЖ-290 (серия 300920), (2,6-диметиланилид(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты) в виде порошка.

Соединение ГИЖ-290 в виде суспензии на 1 % растворе крахмала вводили однократно в желудок мышам

обоего пола в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг. Следует отметить, что доза 5 г/кг соответствовала максимально возможному объёму (0,5 мл) для данного вида животных и максимально возможной концентрации ГИЖ-290 в суспензии (20 %), проходящей через зонд (18G×25 мм). Однократное внутрибрюшинное введение суспензии ГИЖ-290 самкам и самцам мышей осуществляли с использованием стерильных одноразовых шприцев и игл (0,6×25) в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг /кг [5, 6]. В качестве контрольного объекта использовали 1 % раствор крахмала, который вводили в максимально возможных объёмах для каждого из способов введения – 0,5 мл внутрижелудочно и 1 мл внутрибрюшинно [7].

Общая продолжительность наблюдения за всеми экспериментальными и контрольными животными составляла 14 суток. Первые 8 часов после введения препарата каждое животное находилось в индивидуальной, прозрачной, пластиковой камере и было доступно для непрерывного визуального наблюдения. Так как соединение обладало противосудорожной активностью, в клинической картине можно было предположить превалирование нейротоксических эффектов над общесоматической токсичностью. Для регистрации нейротоксического действия ГИЖ-290 мышей осматривали два раза в день в течение всего 14-дневного периода наблюдения. Осмотр проводили в клетке, где оценивали следующие параметры — позы, признаки самотравмирования, конвульсии, тремор, аномальные движения, птоз. Осмотр на поверхности включал в себя оценку реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, изменение исследовательского поведения и двигательной реакции, интенсивность и характер двигательной активности, наличие неврологического дефицита (нарушение координации движений, тремор и судороги), эмоциональную напряжённость и груминг, частоту и глубину дыхания.

Через 8 часов все мыши перемещались в клетки группового содержания. В последующие сутки для выявления возможной гибели, а также для регистрации общего состояния и поведения животных клетки осматривались ежедневно утром и вечером. В течение эксперимента фиксировали массу тела животных и суточное потребление корма и воды. Массу тела животных определяли перед введением исследуемого соединения, первую неделю ежедневно, в дальнейшем — один раз в неделю. Суточное потребление корма и воды мышами фиксировали до введения соединения, в первые, седьмые и четырнадцатые сутки и определяли суммарно по группе (клетке) посредством взвешивания оставшегося в кормушке корма и определения объёма выпитой из поилки воды (накануне фиксировали исходные значения показателей массы, корма и объёма воды).

На 15-е сутки после однократного введения ГИЖ-290 или 1 % раствора крахмала животные опытных и контрольных групп были выведены из эксперимента, способом дислокации шейных позвонков, в соответствии с ГОСТом [8–10]. После эвтаназии было проведено их патологоанатомическое вскрытие.

Нормальность распределения полученных данных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий – с помощью критерия Левена. Если нормальность распределения отсутствовала или дисперсии выборок статистически различались, использовали непараметрические методы статистики. В случае независимых выборок сравнение проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Краскеллу–Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Сравнение зависимых выборок проводили с помощью критерия Фридмана с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Даннету. В случае использования непараметрических критериев результаты были представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей, в противном случае — в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$.

На основании результатов, полученных при регистрации смертности в течение эксперимента, вычисляли LD_{50}, LD_{16}, $LD_{84} \pm$ стандартная ошибка по методу Литчфилда и Уилкоксона в среде соответствующего программного обеспечения.

Результаты

В результате наблюдений после однократного перорального и внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-290 в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг (перорально) и 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг /кг (внутрибрюшинно) у мышей, независимо от способа введения, отмечалась схожая клиническая картина интоксикации [11]. Уже через 1–2 минуты у животных наблюдалось снижение двигательной активности. Видимые слизистые и кожа были бледными, дыхание – редким и судорожным. Через 2–8 минуты появлялись признаки выраженного нейротоксического действия: тремор, тонико-клонические судороги, вынужденное положение тела в пространстве с запрокидыванием головы и наличие рефлекса Штрауба. Фиксировали спонтанную двигательную гиперактивность, сопровождавшуюся динамической атаксией, длительные нетипичные (скребущие) движения передними лапками и вращения тела во фронтальной плоскости. Некоторые мыши замирали на 5–10 минут в сидячем положении, опираясь на вытянутые передние лапы. Через 13–15 минут с момента введения ГИЖ-290 у большинства животных наблюдалось снижение двигательной активности, мыши лежали в камерах наблюдения на боку, животе или спине. Когда через 8 часов выживших животных перемещали в клетки группового содержания, часть мышей (независимо от дозы соединения) были активны и вокализировали при тактильном контакте, у остальных животных от-

мечали снижение двигательной активности, тремор, нарушение координации движения, рефлекс Штрауба.

Гибель животных отмечалась в течение первых суток (табл. 1– 2).

Выжившие мыши на второй день после перорального введения ГИЖ-290 были активны и гиперактивны, слегка горбились и были взъерошены. В первую неделю гиперактивность сохранилась, многие из животных вздрагивали, вокализировали и кусались при взятии в руки. Остальные мыши со вторых – третьих суток и до окончания эксперимента были активны, дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек соответствовали норме.

После внутрибрюшинного введения нейротоксические эффекты были более выражены. Так, при взвешивании (стресс) у некоторых мышей наблюдали непрерывное ротационное движение, тремор и стереотипию в движении головой и конечностями. Вся отмеченная выше симптоматика сохранялась до конца всего периода наблюдения.

ГИЖ-290, обладает противосудорожным действием, а следовательно, оказывает влияние на нервные клетки, т. е. является потенциальным нейротоксикантом [4]. Отсюда нейротоксические проявления, наблюдаемые после его использования в дозах, многократно превышающих высшую эффективную дозу (10 мг/кг), не являются неожиданными.

Характерно, что у мышей с нейротоксическими проявлениями регистрировали резкое снижение массы тела. Однако следует отметить, что у большинства животных восстановление состояния наступало к концу первой недели.

Наблюдение за динамикой массы тела мышей после перорального введения соединения ГИЖ-290 в дозах 2, 3, 4 и 5 г/кг выявило значимые различия между экспериментальными и контрольной группами животных только в первые сутки у самок в дозах 2, 3 и 4 г/кг (табл. 3, рис. 1–2). В последующие дни наблюдения не наблюдалось значимых различий в показателях прироста массы тела контрольных и опытных групп.

Наблюдение за динамикой массы и прироста массы тела мышей после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-290 в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг/кг позволило установить значимые различия между контрольной и экспериментальными группами животных. Так в первую неделю и на 7-е сутки наблюдения мыши после введения ГИЖ-290 в дозах 300 и 500 мг/кг имели отрицательную динамику прироста массы тела из-за мышей, описанных выше. У данных животных отмечались выраженная неврологическая симптоматика, не позволяющая им потреблять корм и воду в необходимых количествах. Потеря массы у этих мышей через неделю после введения в среднем составила: у самок – 37 %, у самцов – 30 %. Выжившие животные в других группах: самки (550, 600 мг/кг) уже на четвёртый день, а самцы (600 и 650 мг/кг) со второго дня стали прибавлять в массе. Значимые различия в приросте экспериментальных групп с контролем имели место только в первые сутки (табл. 4, рис. 3– 4).

При изучении острой токсичности соединения ГИЖ-290 на беспородных белых мышах обоего пола при пероральном и внутрибрюшинном введении были определены среднесмертельные дозы [12–14].

При пероральном введении у самок LD_{50} составила 3,14 (2,39 – 4,13) г/кг; LD_{16} – 1,94 (1,73 – 2,17) г/кг; LD_{84} –5,09 (4,55 – 5,69) г/кг. У самцов LD_{50} составила 5,76 (3,13 – 10,59) г/кг; LD_{16} – 2,27 (0,44 – 11,57) г/кг; LD_{84} – 14,63 (2,84 – 75,31) г/кг.

Таблица 1

Острая токсичность препарата ГИЖ-290 при пероральном введении беспородным белым мышам

№	Мыши самки			№	Мыши самцы		
	Доза г/кг	Гибель	В группе		Доза г/кг	Гибель	В группе
1	2	1	6	1	2	1	6
2	3	3	6	2	3	1	6
3	4	4	6	3	4	2	6
4	5	5	6	4	5	3	6

Таблица 2

Острая токсичность препарата ГИЖ-290 при внутрибрюшинном введении беспородным белым мышам

№	Мыши самки			№	Мыши самцы		
	Доза мг/кг	Гибель	В группе		Доза мг/кг	Гибель	В группе
1	300	0	6	1	300	0	6
2	500	0	6	2	500	0	6
3	550	1	6	3	600	2	6
4	600	4	6	4	650	3	6
5	1000	5	6	5	1000	6	6

Таблица 3

Динамика массы и её прироста у самцов и самок мышей в течение двух недель после перорального введения соединения ГИЖ-290

Группа	Пол	Фон	Масса,г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %	Масса, г	Прирост, %
		До введения	1-е сутки		7-е сутки		14-е сутки	
Контроль	♀	22,45 21,60 ÷ 23,20	22,60 21,60 ÷ 23,30	0,00▪ –0,44 ÷ 0,43	23,35▪ 23,00 ÷ 24,00	3,57▪ 3,45 ÷ 4,48	25,25▪ 23,60 ÷ 25,70	11,21▪ 10,78 ÷ 12,08
	♂	24,30 24,00 ÷ 25,30	24,25 23,60 ÷ 25,00	-0,99▪ –1,66 ÷ 1,22	27,95▪ 25,40 ÷ 29,00	13,32▪ 5,39 ÷ 13,83	30,65▪ 27,60 ÷ 31,70	25,36 14,52 ÷ 27,35
ГИЖ – 290 2000 мг/кг	♀	22,30 22,00 ÷ 24,20	22,00 21,50 ÷ 22,30	–2,27* –2,38 ÷ -0,89	23,40 23,00 ÷ 24,80	2,48 2,22 ÷ 5,88	23,60 23,50 ÷ 25,50	7,27▪ 6,33 ÷ 9,50
	♂	24,35 24,00 ÷ 24,80	24,30 24,30 ÷ 25,20	1,31 0,00 ÷ 1,61	27,90▪ 25,10 ÷ 28,10	13,31▪ 6,99 ÷ 14,81	31,20▪ 28,40 ÷ 31,20	25,81 21,83 ÷ 28,40
ГИЖ – 290 3000 мг/кг	♀	22,10 22,00 ÷ 22,80	21,10[3] 21,00 ÷ 21,20	–4,55[3]* –4,95 ÷ –3,64	23,30[3] 22,80 ÷ 24,00	4,95[3] 3,64 ÷ 9,09	24,60[3] 24,50 ÷ 26,60	11,82[3] 10,36 ÷ 20,91
	♂	23,90 22,80 ÷ 26,60	22,38 21,70 ÷ 22,70	–4,68 –16,24 ÷ –1,32	26,60 25,90 ÷ 26,60	14,16▪ 2,58 ÷ 16,67	29,70▪ 28,30 ÷ 32,80	30,26 21,03 ÷ 32,86
ГИЖ – 290 4000 мг/кг	♀	22,68 22,57 ÷ 22,83	22,40[2] 22,00 ÷ 22,80	–0,45[2]* –1,35 ÷ 0,44	22,60[2] 21,10 ÷ 24,10	0,39[2] –5,38 ÷ 6,17	24,30[2] 23,30 ÷ 25,30	7,97[2] 4,48 ÷ 11,45
	♂	23,85 22,60 ÷ 24,70	21,95 21,25 ÷ 23,35	–1,23 –7,60 ÷ 0,01	25,15 25,00 ÷ 25,65	7,92 4,48 ÷ 14,24	28,60 27,55 ÷ 29,20	21,90 14,86 ÷ 30,46
ГИЖ – 290 5000 мг/кг	♀	22,85 21,80 ÷ 23,50	19,30[1]	–7,66[1]	20,10[1]	–3,83[1]	19,80[1]	–5,26[1]
	♂	24,05 22,60 ÷ 26,10	23,30[3] 21,70 ÷ 23,40	–3,98[3]* –11,74 ÷ –1,27	26,70[3] 25,40 ÷ 27,10	12,39[3] 2,65 ÷ 12,66	28,10[3] 24,40 ÷ 28,30	7,96[3] 6,44 ÷ 19,41

Примечания: Данные представлены в виде медианы и процентилей. Оценку значимости различий между выборочными средними осуществляли при условии, что статистическая совокупность включает не менее 4 наблюдений (числовых значений). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; ▪ – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными; [0, 1, 2, 3] – число выживших животных.

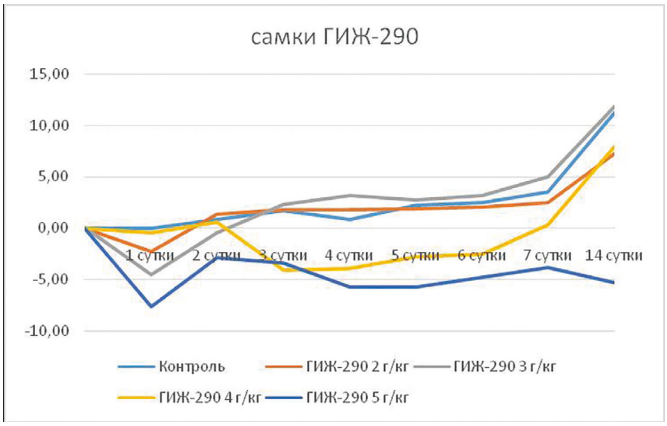


Рис. 1. Динамика прироста массы тела (%) у самок мышей при пероральном введении ГИЖ-290 в дозах 2, 3, 4 и 5 г /кг

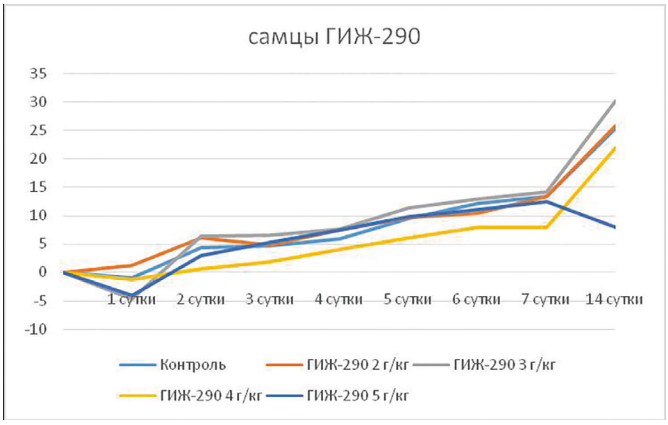


Рис. 2. Динамика прироста массы тела (%) у самцов мышей при пероральном введении ГИЖ-290 в дозах 2, 3, 4 и 5 г /кг

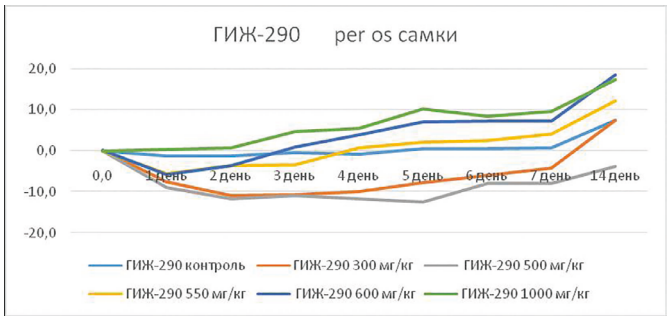


Рис. 3. Динамика прироста массы тела (%) у самок мышей при внутрибрюшинном введении ГИЖ-290 в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг/кг

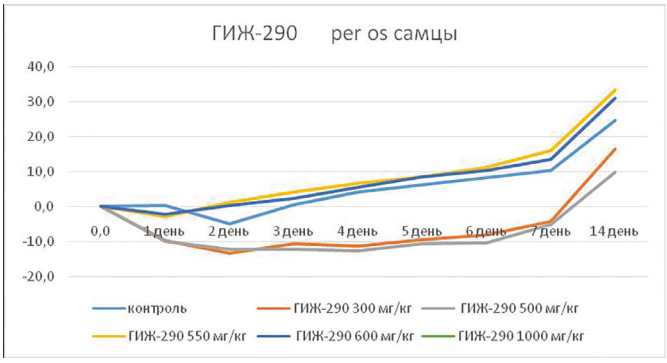


Рис. 4. Динамика прироста массы тела (%) у самцов мышей при внутрибрюшинном введении ГИЖ-290 в дозах 300, 500, 550, 600, 650 и 1000 мг/кг

Таблица 4

Динамика массы и её прироста у самцов и самок мышей в течение двух недель после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-290

Группа, пол животных	до введения препарата	1 сутки масса (г)	Прирост массы (%)	7 сутки масса (г)	Прирост массы (%)	14 сутки масса (г)	Прирост массы (%)
Контрольная, 0 мг/кг ♀	21,4±0,5	21,1±0,5	–1,3±0,9	21,6±1,1	0,8±3,5	23,0±1,3	7,4±4,7
ГИЖ-290 300 мг/кг ♀	21,7±0,3	20,0±0,4▪	–7,6±1,2*	20,8±1,5	–4,2±6,9	23,3±1,3	7,3±5,4
ГИЖ-290 500 мг/кг ♀	21,9±0,5	19,9±0,5▪	–8,9±1,4*	20,2±1,8	–7,9±8,0	21,0±1,8	–3,8±8,7
ГИЖ-290 550 мг\кг ♀	20,2±0,3	19,1±0,4*▪	–5,5±1,5*	21,1±0,5▪	4,1±1,3	22,7±0,7▪	12,2±1,8
ГИЖ-290 600 мг/кг ♀	20,7±0,3	19,5±0,2[2]	–5,8±4,82	22,3±1,0[2]	7,2±0,22	24,6±1,6[2]	18,4±2,92
ГИЖ-290 1000 мг/кг ♀	22,2±0,6	23,9[1]	0,4[1]	26,1[1]	9,7[1]	27,9[1]	17,2[1]
Контрольная, 0 мг/кг ♂	23,5±0,4	23,5±0,5	0,3±0,8	25,8±0,7▪	10,2±2,4	29,2±0,9▪	24,6±3,8
ГИЖ-290 300 мг/кг ♂	21,6±0,2*	19,5±0,3*▪	–9,8±0,8*	20,7±1,6*	–4,2±7,9	25,1±1,3	16,4±7,1
ГИЖ-290 500 мг/кг ♂	22,3±0,5	20,1±0,6*▪	–10,1±1,5*	21,3±1,9*	–5,4±7,2	24,7±2,8	9,8±11,3
ГИЖ-290 600 мг/кг ♂	19,0±0,1*	18,7±0,5[4]*	–2,2±2,5	21,7±0,8[4]*	13,5±4,2	25,0±1,2[4]*	30,9±5,9
ГИЖ-290 650 мг\кг ♂	20,3±0,2*	19,4±0,6[3]*	–2,9±2,5	23,1±0,3[3]	15,9±0,4	26,6±1,0[3]	33,2±3,6
ГИЖ-290 1000 мг/кг ♂	21,3±0,2*	–	–	–	–	–	–

Примечания: Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки. Оценку значимости различий между выборочными средними осуществляли при условии, что статистическая совокупность включает не менее 4 наблюдений (числовых значений). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; ▪ – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными; [0, 1, 2, 3, 4] – число выживших животных.

При внутрибрюшинном введении у самок LD_{50} составила 691,0 (465,5 – 545,1) мг/кг; LD_{16} – 503,7 (465,5 – 545,1) мг/кг; LD_{84} –947,8 (875,9 – 1025,7) мг/кг. У самцов LD_{50} составила 655,2 (581,3 – 738,5) мг/кг; LD_{16} – 561,1 (559,2 – 569,1) мг/кг; LD_{84} – 761,0 (754,4 – 767,7) мг/кг.

Заключение

Результаты, полученные при пероральном и внутрибрюшинном введении соединения ГИЖ-290, определяют его принадлежность к 4 классу токсичности — «малотоксичные вещества» (по классификации Сидорова К.К., 1973 г.). В соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 соединение ГИЖ-290 следует отнести к 3 классу опасности для перорального способа введения [14, 15].

Соединение ГИЖ-290 в дозах, превышающих высшую фармакологическую дозу в 30 и более раз, обладает выраженным нейротоксическим действием и вызывает гибель мышей. Наличие нейротоксических эффектов следует учесть при планировании дизайна исследования хронической токсичности и специфических видов токсичности соединения ГИЖ-290.

Исследование выполнено в рамках темы 0521-2019-0007 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» «Разработка средств лечения эпилепсии, болезни Паркинсона и аутизма на основе новых данных патогенеза заболеваний».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеева Светлана Витальевна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: alexeeva.sv@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
SPIN-код: 8985-3418
с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Alekseeva Svetlana V.
Corresponding author
e-mail: alexeeva.sv@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
SPIN code: 8985-3418
Senior Research Officer of laboratory of drug toxicolog FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Сорокина Александра Валериановна
ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Sorokina Aleksandra V.
ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
PhD in Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Волкова Анна Валерьевна
с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Volkova Anna V.
Senior Research Officer of laboratory of psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Забродина Виктория Владимировна
ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
SPIN-код: 8473-6920
к. б. н., н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Zabrodina Victoria V.
ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
SPIN code: 8473-6920
PhD in Biology , Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Мирошкина Ирина Александровна
ORCID ID: 0000-0002-3208-198X
SPIN-код: 4697-7938
н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Miroshkina Irina A.
ORCID ID: 0000-0002-3208-198X
SPIN code: 4697-7938
Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Качалов Кирилл Сергеевич
SPIN-код: 2992-6789
инженер 1-й категории лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Kachalov Kirill S.
SPIN code: 2992-6789
Engineer of the 1st category of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia; student of the pharmaceutical faculty of the Moscow medical university «Reaviz», Moscow, Russia

Алексеев Иван Владимирович
SPIN-код: 9757-6210
инженер 1-й категории лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Alekseev Ivan V.
SPIN code: 9757-6210
Engineer of the 1st category of the Laboratory of Pharmacology of mutagenesis FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia; student of the faculty of pharmacy Moscow Medical University «Reaviz», Moscow, Russia

Захаров Алексей Дмитриевич
SPIN-код: 9013-6228
м. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Zakharov Aleksei D.
SPIN code: 9013-6228
Junior researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Жмуренко Л.А., Литвинова С.А., Мокров Г.В. и др. Синтез, противосудорожная и ноотропная активность производных 4-фенилпирролидона // *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;53(5):20-27. [Zhmurenko LA, Litvinova SA, Mokrov GV et al. Synthesis of 4-phenylpyrrolidone derivatives with anticonvulsant and nootropic activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2019;53(5):20–27. (In Russ).]

2. Ковалёв И.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А. и др. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017;80(6):13–18. [Kovalev IG, Voronina TA, Litvinova SA et al. Comparison of the anticonvulsant and mnemotropic properties of new derivatives of 4-phenylpyrrolidone, levetiracetam, and piracetam in outbred mice and rats. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2017;80(6):13–18. (In Russ).]

3. Ковалев И.Г. Поиск соединений с противосудорожной активностью среди новых производных 4-фенилпирролидона и кумарина и изучение их нейрохимических механизмов действия. Автореферат. 2017. [Kovalev IG. Poisk soedinenij s protivosudorozhnoj aktivnost'yu sredi novyh proizvodnyh 4-fenilpirrolidona i kumarina i izuchenie ih nejrohimicheskih mekhanizmov dejstviya. Avtoreferat. 2017. (In Russ).]. https://www.academpharm.ru/images/upload/ru/1454/Dissertaciya__Kovalev_I.G.pdf

4. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Шекунова Е.В. Методические подходы к оценке нейротоксичности фармакологических веществ. Ведомости НЦЭСМП. 2017;7(2):111–116. [Makarova MN, Makarov VG, Shekunova EV. Methodological approaches to the assessment of pharmaceutical substances neurotoxicity. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2017;7(2):111–116. (In Russ).]

5. Проблемы нормы в токсикологии / Под ред. проф. И.М. Трахтенберга. – М.: «Медицина»; 1991. 203 с. [Problemy normy v toksikologii / Ed by Prof. IM Trachtenberg. Moscow: Medicine; 1991. (In Russ).]

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Изучение острой токсичности. – М.: Гриф и К; 2012. С.15-19. [Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv. Izuchenie ostroi toksichnosti. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).]

7. ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур, Рекомендациями по эвтаназии экспериментальных животных. – М.: 1997. [GOST 33215-2014 Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the equipment of premises and the organization of procedures, Recommendations for the euthanasia of experimental animals. Moscow: 1997. (In Russ).]

8. Close B, Banister K, Baumans V et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim.* 1996;30(4):293–316. DOI: 10.1258/002367796780739871

9. Приложением № 4 «Порядок проведения эвтаназии (умерщвления животного)» к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных приказа Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755. [Appendix No. 4 " Procedure for euthanasia (killing of an animal)" to the Rules for carrying out work using experimental animals of the Order of the Ministry of Health of the USSR of 12.08.1977. No. 755. (In Russ).]

10. Close B, Banister K, Baumans V et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim.* 1997;31(1):1-32. DOI: 10.1258/002367797780600297.

11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. Изучение «острой» токсичности. Изучение «хронической» токсичности. – М.: Медицина; 2005; 41-54. [Guideline for Experimental (Preclinical) Studying of New Pharmacological Substances. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya farmakologicheskikh veshchestv. Izuchenie «ostroj» toksichnosti. Izuchenie «hronicheskoj» toksichnosti. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).]

12. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. – М.: Медицина; 2009. [Krasovsky GN, Rakhmanin YuA, Egorova NA. Ekstrapolyaciya toksikologicheskih dannyh s zhivotnyh na cheloveka. Moscow: Medicine; 2019;53(5):20–27. (In Russ).]

13. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910

14. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД 64-126-91. М.: МЗ России, ФК; 1992. [Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv. RD 64-126-91. Moscow: Rosminzdrav, FK; 1992. (In Russ).]

15. Беленький М.Б. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз; 1963. [Belen'kii M.B. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo effekta. Leningrad: Medgiz; 1963. (In Russ).]

Исследование острой токсичности ГИЖ-298

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Волкова А.В., Забродина В. В., Алексеев И. В., Качалов К. С., Захаров А. Д., Алексеева С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. *Актуальность.* Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинического исследования фармакологической субстанции ГИЖ-298. *Цель* настоящей работы – изучение острой токсичности субстанции ГИЖ-298. *Методы.* ГИЖ-298 вводили однократно внутрибрюшинно мышам в дозах 200–330 мг/кг. Животным контрольных групп вводили по 1 мл 1 % раствора крахмала. Регистрировали сроки развития интоксикации и гибели животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины. Эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие проводили через 14 суток после введения субстанции ГИЖ-298. *Результаты.* Были определены среднелетальные дозы при внутрибрюшинном введении: LD_{50} = 299,6 (279,7 – 320,8) мг/кг у самок мышей, LD_{50} = 302,3 (281,5 – 324,6) мг/кг у самцов мышей. Морфологическая картина внутренних органов, обнаруженная при патологоанатомическом вскрытии всех выживших экспериментальных животных, не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных. *Заключение.* ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении является малотоксичным веществом и по классификации *Сидорова К.К.* (1973 г.) относится к 4 классу токсичности.

Ключевые слова: ГИЖ-298; острая токсичность; мыши; летальные дозы

Для цитирования:
Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Волкова А.В., Забродина В.В., Алексеев И.В., Качалов К.С., Захаров А.Д., Алексеева С.В. Исследование острой токсичности ГИЖ-298 // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2020. – № 4. – С. 47–53. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-47-53

Study of acute toxicity of GIZh-298

Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Alekseev IV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseeva SV

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. *Relevance.* Assessment of acute toxicity is a necessary stage of preclinical research of the substance GIZh-298. *The aim* of present research is study of acute toxicity GIZh-298. *Methods.* GIZh-298 was administered once intraperitoneally to mice at doses 200-330 mg/kg. Equivalent volume of 1 % starch solution was administered to animals of the control groups. Periods of intoxication and death of animals with a detailed description of the observed clinical picture were registered. Euthanasia and pathoanatomical dissection were performed 14 days after drug administration. *Results.* The median lethal doses were identified: LD_{50} = 299,6 (279,7 – 320,8) mg/kg in female mice, LD_{50} = 302,3 (281,5 – 324,6) mg/kg in male mice at intraperitoneal introduction. The morphological view of the internal organs, detected during pathoanatomical dissection of all surviving experimental animals, did not differ from that observed in control animals. *Conclusion.* It was determined that GIZh-298 at intraperitoneal introduction concerns to low-toxic substances. According to classification *Sidorov K.K.* GIZh-298 may be related to 4th toxicity class.

Keywords: GIZh-298; acute toxicity; mice; lethal doses

For citations:
Miroshkina IA, Sorokina AV, Volkova AV, Zabrodina VV, Alekseev IV, Kachalov KS, Zakharov AD, Alekseeva SV. Study of acute toxicity of GIZh-298. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2020;(4):47–53. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-4-47-53

Введение

Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинического исследования безопасности фармакологически активного соединения ГИЖ-298, обладающего противосудорожной активностью [1].

Механизм противосудорожного действия ГИЖ-298 связан с модуляцией норадренергической нейропередачи в стриатуме. ГИЖ-298 способствует ослаблению функциональной активности дофаминергической системы, увеличенной максимальным электрошоком в данной структуре [2].

Целью настоящей работы явилось изучение острой токсичности фармакологической субстанции ГИЖ-298.

Задачи исследования: установить переносимые, токсические и летальные дозы ГИЖ-298, оценить выраженность его токсического действия и переносимость при однократном внутрибрюшинном введении, зарегистрировать сроки развития интоксикации и гибели мышей с подробным описанием наблюдаемой клинической картины.

Материалы и методы

В эксперименте использовали субстанцию ГИЖ-298 (О-2-морфолиноэтил, оксим 4-бензоилпиридина оксалат), представляющую собой порошок белого цвета (номер серии 150319).

В эксперименте ГИЖ-298 вводили в виде суспензии, которую готовили *ex tempore* дисперсионным методом на 1 % растворе крахмала (далее суспензия ГИЖ-298). Исследование проводили на белых аутбредных мышах (n = 84, масса 18–20 г) обоего пола в соотношении 1:1.

Животные были получены из сертифицированного питомника (филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России) и содержались в виварии в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Работы с мышами выполняли в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными [3] на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», соответствующих правилам Европейской Конвенции ETS 123. Животные были акклима-

тизированы в помещении вивария в течение 5 дней до начала проведения испытаний. Во время данного периода ежедневно проводили осмотр внешнего состояния животных, патологических отклонений у мышей не было обнаружено [3–5]. Группы животных формировали методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака (разброс по исходной массе между и внутри групп в пределах одного пола не превышал ±10 %).

Суспензию ГИЖ-298 вводили однократно в дозах: 200, 300, 310, 320 и 330 мг/кг внутрибрюшинно самкам и самцам мышей. Животным контрольной группы (по 6 мышей обоих полов) вводили внутрибрюшинно 1 % раствор крахмала в максимально возможном (1 мл) объёме [5, 6].

За животными опытных и контрольных групп наблюдали в течение 14 суток. Первые 8 часов после введения препарата каждая особь находилась в индивидуальной, прозрачной, пластиковой камере для непрерывного визуального наблюдения. Затем животных помещали в клетки группового содержания, которые осматривали ежедневно утром и вечером с целью выявления возможной гибели, а также описания общего состояния и особенностей поведения животных [7].

Массу тела животных определяли с помощью электронных весов SPU 601 (OHAUS Corp., США) перед введением суспензии ГИЖ-298 или 1 % раствора крахмала. Далее в первую неделю наблюдения мышей взвешивали ежедневно, со второй недели наблюдения и до окончания эксперимента — еженедельно. Суточное потребление корма и воды фиксировали до введения суспензии ГИЖ-298 или 1 % раствора крахмала, а также в первые, седьмые и четырнадцатые сутки эксперимента. Животных, павших в ходе исследования, вскрывали. Эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие животных, выживших в ходе эксперимента, проводили через14 суток после введения суспензии ГИЖ-298 или 1 % раствора крахмала.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Все регистрируемые характеристики животных до и после исследования представлены в таблицах в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Проверку нормальности распределения первичных данных по каждой группе животных осуществляли с помощью критерия Колмогорова. Значимость различий между группами оценивали при помощи критерия Манна–Уитни, внутригрупповые различия определяли по критерию Вилкоксона. Результаты считались статистически значимыми, если значение *p* для теста был меньшим или равным 0,05. На основании результатов, полученных при регистрации смертности в течение эксперимента, вычисляли LD_{50}, LD_{16}, LD_{84} ± стандартная ошибка по методу Литчфилда и Уилкоксона в среде соответствующего программного обеспечения.

Результаты и обсуждение

При внутрибрюшинном введении ГИЖ-298 мышам в указанных дозах регистрировали гибель части животных (табл. 1). В результате проведённых исследований было показано, что у мышей нет выраженных межполовых различий в реакциях на внутрибрюшинное введение ГИЖ-298.

Таблица 1

Острая токсичность соединения ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении беспородным белым мышам

№	Мыши самки			№	Мыши самцы		
	Доза мг/кг	Гибель	В группе		Доза мг/кг	Гибель	В группе
1	200	0	6	1	200	0	6
2	300	2	12	2	300	2	12
3	310	3	6	3	310	4	6
4	320	4	6	4	320	3	6
5	330	6	6	5	330	6	6

Установлено, что у самок мышей среднесмертельные дозы соединения ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении составили:

- LD_{16} – 261,7 (260,7 – 262,6) мг/кг;
- LD_{50} – 299,6 (279,7 – 320,8) мг/кг;
- LD_{84} – 343,0 (341,8 – 344,2) мг/кг.

Установлено, что у самцов мышей среднесмертельные дозы соединения ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении составили:

- LD_{16} – 262,6 (261,5 – 263,6) мг/кг;
- LD_{50} – 302,3 (281,5 – 324,6) мг/кг;
- LD_{84} – 348,0 (346,7 – 349,4) мг/кг.

В ходе эксперимента у мышей, получавших ГИЖ-298 во всех указанных выше дозах, развивалась сходная клиническая картина. Через 2–3 минуты после введения препарата у животных отмечалось снижение двигательной активности, они ложились на бок или на живот, вытягивая задние лапы.

Через 3–6 минут отмечалось ухудшение состояния животных, появлялись признаки выраженного нейротоксического действия соединения ГИЖ-298: тремор, тонико-клонические судороги, вынужденное положение тела в пространстве с запрокидыванием головы (рис. 1) и наличие рефлекса Штрауба. У некоторых мышей была отмечена стереотипия в виде «плавательного» движения лапами, лежа на спине, у других регистрировали быстрое вращение тела во фронтальной плоскости. При проверке рефлексов выявлено отсутствие ушного рефлекса во всех изученных дозах и корнеального рефлекса после введения соединения в дозе 330 мг/кг.

Отмечено токсическое действие на дыхательные центры: редкое судорожное заглатывание воздуха с периодическим появлением апноэ. Видимые слизистые и кожные покровы были бледными. Гибель

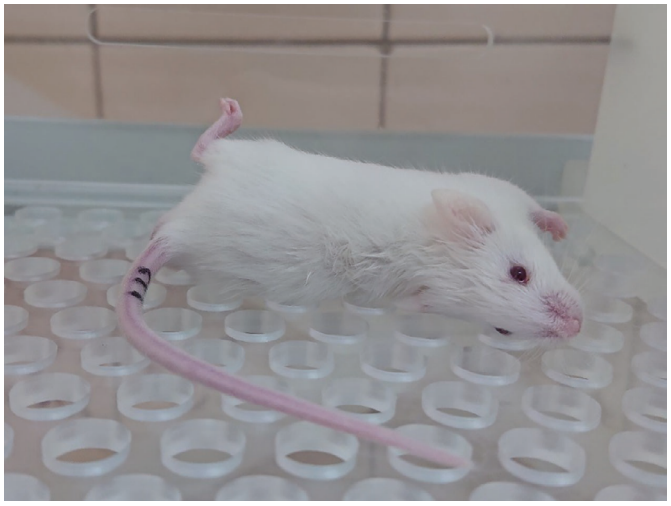


Рис. 1. Самец № 3 через 3 мин после введения ГИЖ-298 в дозе 330 мг/кг

животных наступала через 11–20 минут на животе или в боковом положении.

Когда через 8 часов выживших животных перемещали в клетки группового содержания, мыши были активны и гиперактивны (200, 300 мг/кг) или средне и малоактивны (310 и 320 мг/кг). У 3 выживших мышей после введения ГИЖ-298 в дозе 330 мг/кг в этот период времени наблюдалось отсутствие двигательной активности, отсутствие рефлексов и сохранение судорожного состояния. У всех животных, которые могли двигаться, фиксировали нарушение координации движения. Хвосты у большинства мышей были приподняты параллельно полу. Мыши горбились, шерсть была взъерошена.

Гибель животных отмечалась в течение первых двух суток от начала эксперимента. Мышей находили утром в клетках, павшими на животе. На протяжении 3–7 суток наблюдения у животных сохранялись гиперактивность и вокализация при тактильном контакте (200 и 300 мг/кг) или малоподвижность, тремор и нарушение координации движения (310, 320 и 330 мг/кг). Мыши перемещались по клеткам сгорбившись, приподнимаясь на лапах, держа хвост параллельно полу. Были выявлены сужение глазных щелей, бледность кожных покровов и видимых слизистых. Важно, что с 4–8 суток от начала эксперимента наблюдалось постепенное улучшение состояния мышей всех групп с восстановлением нормальных активности, состояния шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек.

У мышей контрольной группы двигательная активность, состояние шерсти, кожи и видимых слизистых оболочек, а также реакция на внешние раздражители соответствовали норме. Через 2–3 минуты после внутрибрюшинного введения 1 % раствора крахмала у большинства животных отмечали активный груминг. В течение первых суток наблюдения мыши оставались активными, охотно потребляли корм, пили воду. В дальнейшем в течение 14-дневного наблюдения за животными контрольной группы нарушений рефлексов и других отклонений в состоянии и внешнем виде не установлено.

Динамика массы тела. Наблюдение за динамикой массы и прироста массы тела мышей после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в указанных дозах позволило установить значимые различия между экспериментальными и контрольной группами животных (рис. 2). Динамика массы и прироста массы мышей, которым ввели соединение в дозе 330 мг/кг, не представлены на графике из-за гибели всех животных в группе в первые двое суток.

В течение 2-недельного периода наблюдения не было выявлено дозозависимой реакции экспериментальных групп на динамику массы и её прироста. В первые 6 суток показатели прироста массы тела имели отрицательное значение у самок (300, 310 и 320 мг/кг) и у самцов (310 и 320 мг/кг).

Следует отметить, что отрицательная динамика прироста массы у мышей, получивших ГИЖ-298 в дозе 200 мг/кг, первые 5 дней наблюдения превалировала над данным показателем в группе животных, получивших соединение в дозе 300 мг/кг. Максимальное снижение массы отмечалось у мышей после введения ГИЖ-298 в дозе 310 мг/кг: у самок на 20,3 % (5–6 сутки) и у самцов на 18 % (2-е сутки). Хотя масса большинства животных со 2-го дня наблюдения стал постепенно восстанавливаться, первые 6 суток показатели прироста массы тела имели отрицательное значение у самок (300, 310 и 320 мг/кг) и у самцов (310 и 320 мг/кг).

К окончанию 1-й недели наблюдения значимые различия с контролем имели место у самок во всех экспериментальных группах и у самцов, которым ввели ГИЖ-298 в дозах 300, 310 и 320 мг /кг. На 7-й день данный показатель был ниже контрольного значения только у животных после введения соединения в дозе 310 мг/кг: в 3 раза у самок и в 2 раза у самцов. К окончанию эксперимента значимые различия с контролем сохранялись только у мышей этой группы. Следует отметить, что на 14-й день наблюдения показатель прироста массы у самок (310 мг/кг) оставался отрицательным.

Потребление корма и воды. Наблюдение за потреблением корма и воды позволило установить значимые различия между экспериментальными группами животных, получивших ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг /кг внутрибрюшинно, и животными контрольной группы, которым в аналогичных условиях вводили 1 % раствор крахмала (табл. 2). Показатели потребления корма и воды мышами, после введения соединения в дозе 330 мг/кг не представлены в таблице из-за гибели всех животных в группе в первые двое суток.

Установлено, что после введения ГИЖ-298 во всех изученных дозах у опытных мышей в течение всего эксперимента потребление корма было значимо мень-

Таблица 2

Оценка суточного потребления воды и корма у мышей в течение двух недель после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298

Группа, пол животных	Корм, гр				Вода, мл			
	до введения	1-й день	7-й день	14-й день	до введения	1-й день	7-й день	14-й день
Контрольная 0 мг/кг ♀	5,8 ± 0,2	5,0 ± 0,2▪	6,2 ± 0,2▪	6,7 ± 0,1▪	8,3 ± 0,3	6,7 ± 0,2▪	8,3 ± 0,2▪	10,0 ± 0,2
ГИЖ-298 200 мг/кг ♀	4,7 ± 0,1*	3,8 ± 0,1▪*	4,7 ± 0,1*	5,0 ± 0,0▪*	8,3 ± 0,2	5,0 ± 0,1▪*	6,7 ± 0,1▪*	8,3 ± 0,0▪*
ГИЖ-298 300 мг/кг ♀	4,8 ± 0,1*	3,3 ± 0,1▪*	4,1 ± 0,1▪*	4,5 ± 0,1▪*	8,3 ± 0,2	4,5 ± 0,1*	9,5 ± 0,2*	9,0 ± 0,3*
ГИЖ-298 310 мг\кг ♀	4,8 ± 0,1*	0,0 ± 0,0*	5,3 ± 0,3	5,7 ± 0,3*	8,3 ± 0,2	3,3 ± 0,2*	8,3 ± 0,5	10,0 ± 0,6
ГИЖ-298 320 мг/кг ♀	4,8 ± 0,2*	0,0 ± 0,0*	8,0 ± 1,5	5,0 ± 0,3*	7,5 ± 0,3	0,0 ± 0,0▪*	10,0 ± 0,1*	10,0 ± 0,6▪
Контрольная 0 мг/кг ♂	6,8 ± 0,2	5,5 ± 0,2▪	7,0 ± 0,2	7,8 ± 0,2	8,3 ± 0,3	8,3 ± 0,3▪	10,0 ± 0,3	10,8 ± 0,3
ГИЖ-298 200 мг/кг ♂	5,0 ± 0,2*	4,2 ± 0,2▪*	4,8 ± 0,2▪*	5,2 ± 0,2▪*	8,3 ± 0,3	6,7 ± 0,2▪*	9,2 ± 0,5	8,3 ± 0,3*
ГИЖ-298 300 мг/кг ♂	6,5 ± 0,1	2,2 ± 0,1*	4,8 ± 0,3*	5,8 ± 0,3*	6,7 ± 0,1*	3,5 ± 0,1*	6,5 ± 0,3*	6,5 ± 0,3*
ГИЖ-298 310 мг\кг ♂	5,3 ± 0,2*	0,3 ± 0,0*	3,7 ± 1,8*	4,0 ± 2,0*	6,7 ± 0,2*	0,0 ± 0,0*	10,0 ± 5,0	6,7 ± 3,3*
ГИЖ-298 320 мг/кг ♂	6,0 ± 0,2*	0,4 ± 0,2▪*	2,7 ± 0,2*	6,0 ± 0,3*	8,3 ± 0,1	0,0 ± 0,0▪*	10,0 ± 0,6	10,0 ± 0,6

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; ▪ – статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

ше, чем у животных контрольной группы. Отмечено, что у мышей после однократного введения ГИЖ-298 в дозах 310 и 320 мг/кг в первые сутки потребление корма отсутствовало (самки) или было минимальным (самцы). Однако на седьмые сутки приём корма у самок этих групп восстанавливался до уровня контроля.

Установлено, что показатели потребления воды, регистрируемые у мышей после внутрибрюшинного введения ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг/кг на 1-е сутки эксперимента, были значимо ниже данных контрольной группы. Мыши, которым ввели соединение в дозах 310 мг/кг (самцы) и 320 мг/кг (самки и самцы), в этот период времени не пили воду. Однако на 7-е сутки наблюдения животные этих групп потребляли значимо больше воды — на 20 % (самки 320 мг/кг) — по сравнению с контролем или на уровне контроля (самцы — 310 и 320 мг/кг). К окончанию эксперимента разница с контролем сохранилась у самок, которым ввели ГИЖ-298 в дозах 200 и 300 мг/кг, и у самцов во всех опытных группах, за исключением

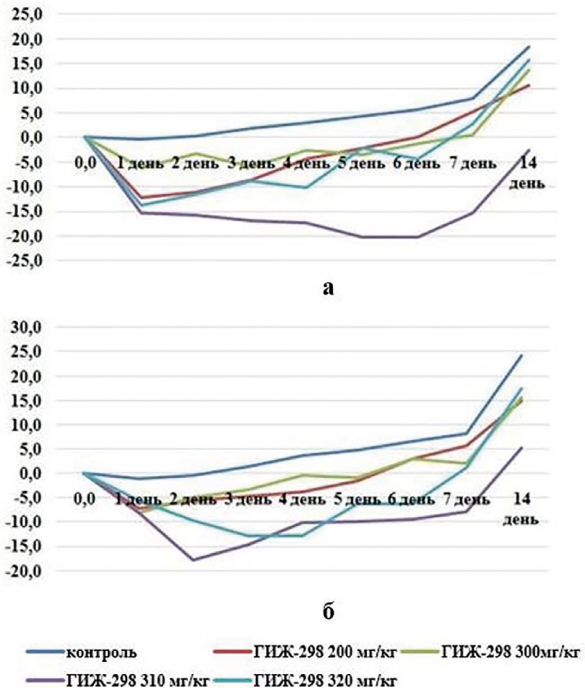


Рис. 2. Динамика прироста массы тела (%) у экспериментальных животных:
а — мыши самки после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг /кг; б — мыши самцы после внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в дозах 200, 300, 310 и 320 мг /кг.

трёх выживших особей после введения соединения в дозе 320 мг/кг, потребление жидкости у которых было на уровне контроля.

Результаты патологоанатомического вскрытия мышей, павших в ходе изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298

В ходе эксперимента пали 15 самок, получавших ГИЖ-298 в дозах 300 (2 самки), 310 (3 самки), 320 (4 самки), 330 (6 самок) мг/кг, и 15 самцов, получавших ГИЖ-298 в дозах 300 (2 самца), 310 (4 самца), 320 (3 самца) и 330 (6 самцов) мг/кг. Морфологическая картина, обнаруженная при патологоанатомическом вскрытии всех павших животных, была однотипной.

При наружном осмотре трупов павших мышей было установлено, что все животные были пропорционального телосложения, удовлетворительной упитанности. Шерсть павших мышей была слегка взъерошенной. Кожа была синюшной, без повреждений. Видимые слизистые оболочки ротовой и носовой полости, а также конъюнктива были синюшными. Инъекция сосудов была выраженной.

В ходе патологоанатомического исследования павших мышей было выявлено выраженное расстройство кровообращения. При разрезе кожи трупов павших мышей была обнаружена инъекция сосудов кожи и подкожной клетчатки, а также ярёмных и подмышечных вен (рис. 3).

Рис. 3. Выраженная инъекция сосудов кожи и подкожной клетчатки мыши, павшей после однократного внутрибрюшинного введения соединения ГИЖ-298 в дозе 320 мг/кг.

При дальнейшем исследовании была обнаружена выраженная инъекция органов брюшной и тазовой полостей, сосудов брыжейки, тела и рогов матки, лёгочных вен, а также сосудов полушарий головного мозга. Полости желудочков сердца и в большей степени предсердий были переполнены темной густой кровью. Почки были бледными. При разрезе почек скальпелем было видно, что мозговое вещество окрашено в тёмно-бордовый цвет. На поверхности яичников самок, надпочечников и тимуса мышей обоих полов были выявлены точечные кровоизлияния.

Результаты патологоанатомического вскрытия мышей, выживших в ходе изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298

В ходе эксперимента выжили 21 самка и 21 самец из экспериментальных групп. Морфологическая картина, обнаруженная после эвтаназии и патологоанатомического вскрытия всех выживших к 14-м суткам экспериментальных мышей, а также контрольных мышей (по 6 животных обоих полов), была однотипной.

При наружном осмотре тушек мышей было установлено, что все животные были пропорционального телосложения, удовлетворительной упитанности. Шерсть экспериментальных мышей была гладкой, блестящей. Видимые слизистые оболочки ротовой и носовой полости, а также конъюнктива были беловато-розовыми. Инъекция сосудов была умеренной.

Морфологическая картина грудной и брюшной полостей, полости черепа, органов кровообращения, дыхания, пищеварения, кроветворения, мочевыводящей, половой и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, обнаруженная после эвтаназии и патологоанатомического вскрытия всех экспериментальных мышей, не отличалась от таковой, наблюдаемой у контрольных животных.

Заключение

В результате изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298 на аутбредных мышах обоего пола при внутрибрюшинном введении в дозах 200, 300, 310, 320 и 330 мг /кг определены среднесмертельные дозы. В опытах на мышах у самок LD_{50} составила 299,6 (279,7 320,8) мг/кг, LD_{16} – 261,7 (260,7 – 262,6) мг/кг, LD_{84} – 343,0 (341,8 – 344,2) мг/кг. У самцов LD_{50} составила 302,3 (281,5 – 324,6) мг/кг, LD_{16} – 262,6 (261,5 – 263,6) мг/кг, LD_{84} – 348,0 (346,7 – 349,4) мг/кг.

Исходя из полученных данных, ГИЖ-298 при внутрибрюшинном введении отнесено к 4-му классу токсичности – малотоксичные вещества (по классификации *Сидорова К.К.* – 1973 г.).

Исследование выполнено в рамках темы 0521-2019-0007 ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» «Разработка средств лечения эпилепсии, болезни Паркинсона и аутизма на основе новых данных патогенеза заболеваний».

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирошкина Ирина Александровна
Автор, ответственный за переписку
e-mail: iris10.81@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-3208-198X
SPIN-код: 4697-7938
н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Miroshkina Irina A.
Corresponding author
e-mail: iris10.81@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-3208-198X
SPIN code: 4697-7938
Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Сорокина Александра Валериановна
ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Волкова Анна Валерьевна
с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Забродина Виктория Владимировна
ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
SPIN-код: 8473-6920
к. б. н., н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Алексеев Иван Владимирович
SPIN-код: 9757-6210
инженер 1-й категории лаборатории фармакологии мутагенеза ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Качалов Кирилл Сергеевич
SPIN-код: 2992-6789
инженер 1-й категории лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; студент фармацевтического факультета Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Захаров Алексей Дмитриевич
SPIN-код: 9013-6228
м. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Алексеева Светлана Витальевна
ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
SPIN-код: 8985-3418
с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Sorokina Aleksandra V.
ORCID ID: 0000-0002-9600-7244
PhD in Biology, Leading researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Volkova Anna V.
Senior Research Officer of laboratory of psychopharmacology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Zabrodina Victoria V.
ORCID ID: 0000-0002-8450-9853
SPIN code: 8473-6920
PhD in Biology , Research scientist of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Alekseev Ivan V.
SPIN code: 9757-6210
Engineer of the 1st category of the Laboratory of Pharmacology of mutagenesis FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia; student of the faculty of pharmacy Moscow Medical University «Reaviz», Moscow, Russia

Kachalov Kirill S.
SPIN code: 2992-6789
Engineer of the 1st category of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia; student of the pharmaceutical faculty of the Moscow medical university «Reaviz», Moscow, Russia

Zakharov Aleksei D.
SPIN code: 9013-6228
Junior researcher of the laboratory of drug toxicology FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Alekseeva Svetlana V.
ORCID ID: 0000-0002-1262-6997
SPIN code: 8985-3418
Senior Research Officer of laboratory of drug toxicolog FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Литература / References

1. Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А. и др. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным очагом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(2):57–66. [Gaydukov IO, Litvinova SA, Voronina TA et al. 4-benzoylpyridine oxime derivative (GIZh-298) versus valproic acid: the anticonvulsant potential effect in a model of epilepsy in rats with cobalt-induced lesions. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(2):57–66. (In Russ).]. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.057-066.

2. Литвинова С.А., Наркевич В.Б., Гайдуков И.О. и др. Изучение влияния производного оксимов пиридина (ГИЖ-298) на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс на фоне судорог, вызванных максимальным электрошоком. *Нейрохимия*. 2019;36(3):239–245. [Litvinova SA, Narkevich VB, Gaidukov IO et al. Analysis of the effect of derivative of pyridine oximes (GIZh-298) on the contentof monoamines and their metabolites in the structures of rat brainstructures during seizures caused by maximum electric shock. *Neurochemical Journal*. 2019; 36 (3): 239–245. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S1027813319020055.

3. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910.

4. Беленький М.Б. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медгиз; 1963. [Belen'kii M.B. Elementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo effekta. Leningrad: Medgiz; 1963.

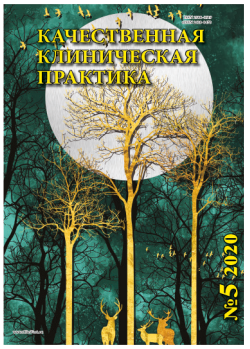
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Изучение острой токсичности. – М.: Гриф и К; 2012. С.15–17. [Guidance on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya lekarstvennykh sredstv. Izuchenie ostroi toksichnosti. Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ).].

6. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств. РД 64-126-91. – М.: МЗ России, ФК; 1992. [Pravila doklinicheskoi otsenki bezopasnosti farmakologicheskikh sredstv. RD 64-126-91. Moscow: Rosminzdrav, FK; 1992. (In Russ).].

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. – М.: Медицина; 2005. С.41–47. [Guideline for Experimental (Preclinical) Studying of New Pharmacological Substances. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deistviya farmakologicheskikh veshchestv. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ).].

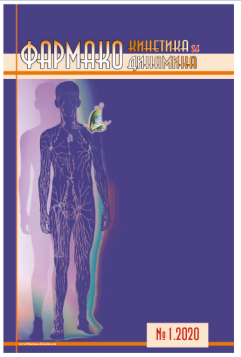
Издательство
ОКИ

ООО «Издательство ОКИ» выпускает 4 периодических научных специализированных медико-фармацевтических журналов, предназначенных для врачей, провизоров, фармацевтов, специалистов НИИ, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, организаторов здравоохранения, клинических исследователей, фармакологов, сотрудников фармацевтических компаний, служащих регулирующих органов, членов Комитетов по Этике.
Сайт издательства: www.izdat-oki.ru



Журнал **«Качественная клиническая практика»** публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал **«Фармакокинетика и Фармакодинамика»** освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.
Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru

Журнал **«Фармакогенетика и фармакогеномика»** публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru

Журнал **«Антибиотики и химиотерапия»** освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru

Тел.: +7 (910) 449-22-73 ▪ e-mail: clinvest@mail.ru

УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ

«УПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ» описывает методологию эффективного управления проектом по изысканию, разработке и выводу на фармацевтический рынок лекарственных средств, начиная с этапа поиска перспективных химических соединений, проведения доклинических испытаний веществ–кандидатов, клинических исследований лекарств–кандидатов, фармаконадзора, управления данными, анализа полученных данных, составления окончательного отчёта об исследовании, получения регистрационного удостоверения, публикации результатов, заканчивая организацией пострегистрационных исследований безопасности, проведением неинтервенционных и фармакоэпидемиологических исследований, а также процесс обеспечения качества, проведения аудита и инспекций уполномоченных органов здравоохранения, создания стандартных операционных процедур, архивирования документов исследования. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.

«ФАРМАКОНАДЗОР» описывает методологию фармаконадзора, организацию пострегистрационных исследований безопасности, фармакоэпидемиологических и неинтервенционных исследований, организация системы фамаконадзора в фармацевтической компании, чрезвычайные ситуации в клинических исследованиях, особенности фармаконадзора у беременных и кормящих. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации и государств – членов Евразийского экономического союза.

«ВКЛЮЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫЕ ПЕРЕЧНИ: ПОШАГОВЫЙ АЛГОРИТМ» — это невероятно полезный и компактный ресурс по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни лекарственных препаратов. После прочтения этой книги процесс включения в Перечни сложится из разрозненных пазлов в единую картину. На страницах книги авторы профессионально, шаг за шагом, подробно и доходчиво объясняют методы сбора доказательной базы, рассказывают о методологии проведения сравнительной оценки эффективности и безопасности, клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, современных рекомендациях по подготовке Предложения на включение в ограничительные Перечни. Изложенный материал основывается на современных регулирующих требованиях законодательства Российской Федерации.

«ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ» освещает правовые вопросы, методологию планирования и проведения исследований реальной клинической практики для формирования основанных на них доказательств, методы сбора данных, этическую экспертизу и статистический анализ таких исследований. Впервые в России обобщены термины и определения касаемо исследований реальной клинической практики.

Приобрести книги можно по тел. +7 (910) 449-22-73 или e-mail: eva88@list.ru
ООО «Издательство ОКИ», https://izdat-oki.ru