



ВОЛГОГРАДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

# Методы изучения специфической токсичности лекарственных препаратов. Изучение репродуктивной токсичности

Кафедра фармакологии и биоинформатики

Профессор В.А.Косолапов



# Виды специфической токсичности новых лекарственных препаратов:

- ❑ **Иммунотоксичность**
- ❑ **Репродуктивная токсичность**
- ❑ **Мутагенность**
- ❑ **Канцерогенные свойства**

# Изучение репродуктивной токсичности:



- **Тестированию подвергаются все новые оригинальные фармакологические средства**
- **При комбинации нескольких фармакологических веществ в одной лекарственной форме (фиксированная комбинация) изучают комбинацию в целом и каждого ингредиента в отдельности, если он не был ранее разрешен для применения в медицинской практике.**

# Оценка репродуктивной токсичности лекарственных препаратов :

- **Опыты на самцах:**
  - **Половое поведение**
  - **Спермиограмма**
  - **Сперматогенез**
  - **Оплодотворяющая способность**

# Параметры оценки полового поведения



- **Процептивное половое поведение: латентный период первого подхода к самке, длительность эмоционального поведения (взаимный груминг, обнюхивание гениталий, облизывание), количество «эмоциональных» подходов.**
- **Рецептивное поведение: количество садок (с интрамиссиями и без интрамиссий), количество лордозов .**



# Параметры оценки спермиограммы

- **Общее количество сперматозоидов**
- **Количество патологических форм**
- **Количество неподвижных форм**
- **Время подвижности сперматозоидов**
- **Кислотная резистентность**
- **Осмотическая резистентность**



# Морфометрические параметры оценки сперматогенеза

- Коэффициенты масс тестикул и эпидидимисов
- Индекс сперматогенеза
- Общее количество сперматогоний
- Количество канальцев с 12-й стадией мейоза
- Количество канальцев со слущенным эпителием



# Параметры оценки оплодотворяющей способности

- **Индекс беременности**
- **Количество живых плодов**
- **Количество реробций**
- **Количество желтых тел**
- **Доимплантационная гибель**
- **Постимплантационная гибель**
- **Возраст плода**

# Оценка репродуктивной токсичности лекарственных препаратов :

## ■ **Опыты на самках:**

- **Половое поведение**
- **Эстральный цикл**
- **Способность к зачатию**
- **Изучение эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемого в антенатальном и постнатальном периодах**



# Схема введения лекарственных веществ для оценки эмбрио- и фетотоксического действия

- С 1-го по 19-й день беременности
- С 1-го по 6-й день (доимплантационный период)
- С 6-го по 16-й (органогенез)
- С 16-го по 19-й (фетогенез)

# Параметры оценки эмбрио- и фетотоксического действия в антенетальном периоде

- **Индекс беременности**
- **Количество живых плодов**
- **Количество реробций**
- **Доимплантационная гибель**
- **Постимплантационная гибель**
- **Масса плода**
- **краниокаудальный размер плода**
- **гистологический послойный обзор тканей плодов**
- **подсчет мест оссификации скелета**



# Параметры оценки эмбриотоксического действия в постнатальном периоде

## ■ Физическое развитие:

- размер помета, число особей по полу, размеры и индекс гибели при рождении или в течение первой недели после рождения; прирост массы тела в период наблюдений, отлипание ушной раковины, появление волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников, открытие влагалища.

## ■ Скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов в период вскармливания:

- переворачивание на плоскости, отрицательный геотаксис, избегание обрыва, реакция на акустический стимул, зрачковый рефлекс, обонятельная реакция, мышечная сила.



# Параметры оценки эмбриотоксического действия в постнатальном периоде

- **Эмоционально-двигательное поведение:**
  - переворачивание при свободном падении и открытое поле, в котором фиксируют поведенческие реакции.
- **обучаемость и память у крысят**
  - пассивное избегание с отрицательным болевым подкреплением.