

О.О. Ярош

## ТОКСИЧНІСТЬ І ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ПРИ ДІЇ НООТРОПНИХ ЗАСОБІВ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ

Державна медична академія, м. Дніпропетровськ

Сьогодні добре відомо про значний внесок в перебіг нервових процесів в ЦНС, зокрема в розвиток амнезії та судомних нападів, не тільки холін-, адрен-, серотонін- та ГАМК-ергічних нейромедіаторних механізмів та їх хімічних посередників, але й участь нейроендокринної системи, чому є досить багато свідчень експериментального та клінічного характеру. Нейроендокринна ланка є важливим компонентом в складному ланцюгу дії ноотропних та антиконвульсивних фармакологічних засобів. Так, було встановлено [1,2], що адреналектомія, пригнічення біосинтезу стероїдів аміноглутатемідом або блокада альдостеронових рецепторів епоксимексреноном значно пригнічують покращуючий ефект циклічного аналогу гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) пірацетаму, а з іншого боку, введення альдостерону або кортикостерону адреналектомованим щурам відновлює покращуючий пам'ять ефект ноотропних препаратів з групи рацетамів. Це свідчить про важливу роль нейрогормональних, зокрема мелатонінових механізмів і їх участі в реалізації багатьох функцій ЦНС, в тому числі ноотропних та судомних ефектів, та можуть змінювати поведінкові реакції, особливо при комбінуваному та тривалому застосуванні.

З іншого боку, ноотропи — група лікарських засобів, які поряд з широким застосуванням для лікування когнітивних і мнестичних розладів в психіатрії та неврології, все частіше призначаються при серцево-судинній патології, порушеннях опірно-м'язової системи і т.п. [3,4]. Це викликає необхідність більш пильного вивчення цієї групи препаратів, особливо їх комбінацій, доля яких на фармацевтичному ринку постійно зростає. Однак, яким чином спільне використання вже відомо-

мих, добре апробованих як самостійні засоби, ноотропних препаратів, але сполучених в нову фармацевтичну комбінацію, позначиться на загальній токсичності, невідоме і потребує ретельного порівняльного вивчення. Тому перед нами стояло завдання дослідити показники токсичності запропонованої нами в якості протисудомного потенційного препарату нової комбінації ноотропних засобів, до складу якої входять гама-аміномасляна кислота (ГАМК, гама-амінобутирова кислота, аміналон) та мелатонін [5].

Поряд з цим, будь-яка нова комбінація, навіть раніше добре вивчених лікарських засобів, використання яких планується проводити сумісно протягом тривалого часу, може привести до появи властивостей, які важко було передбачити і раніше не спостерігалися у окремих компонентів. Тому дослідження загального впливу на організм запропонованої комбінації ноотропних засобів було другим завданням цього дослідження.

### Матеріали і методи.

Досліди проведені на білих статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей масою  $160 \pm 20$  г, одержаних з віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі. Експериментальні групи формувалися за методикою випадкових вибірок у відповідності до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України [6].

Параметри токсичності монопрепаратів та їх комбінації визначали за загальноприйнятими методиками [6-8]. Розрахунки гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) проводили методом пробіт-аналізу в модифікації Прозоровського [9].

Зміни загальних функцій ор-

ганізму і ЦНС під впливом амінало-ну, мелатоніну та їх комбінації (умовна назва "Комбінація") досліджували методом "відкритого поля" з урахуванням орієнтовних, емоційних і рухових компонентів [10].

При дослідженні токсичності препарати вводили одноразово, а в поведінкових експериментах їх дію оцінювали після курсового введення за схемою: 1 раз на день щодня протягом 14 діб. Тваринам внутрішньоочередово (в/о) вводили ГАМК (аміналон) в дозі 250 мг/кг, мелатонін — 2 мг/кг та "Комбінацію" в дозі 252 мг/кг (250 мг/кг + 2 мг/кг, відповідно) маси тіла.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням персонального комп'ютера за програмою Excel [11] з урахуванням середніх значень ( $\bar{x}$ ), стандартної помилки ( $S_x$ ) та вірогідності розходжень між середніми значеннями за критерієм Стьюдента [12].

### Результати та їх обговорення

Відомо, що одним з найважливіших показників, який характеризує властивості нових або вже відомих препаратів в новій комбінації, — є їх безпечність. В попередніх дослідженнях було встановлено [3], що найкращий антисудомний ефект при використанні ноотропних препаратів спостерігався у випадку, коли при комбінованому застосуванні вони були взяті в наступній дозі: ГАМК (аміналон) —  $1/20$  ЛД<sub>50</sub>, а мелатонін —  $1/75$  ЛД<sub>50</sub>. Тому, в першій серії ми порівняли гостру токсичність при одноразовому введенні монопрепаратів (ГАМК-аміналон та мелатонін), а також їх комбінацію в дозах, що входять до її складу: аміналон —  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> і мелатонін —  $1/75$  ЛД<sub>50</sub>. Отримані результати наведені в табл. 1.

Наведені в таблиці дані свідчать, що токсичність вивчаємих ноотропних засобів в наших експериментах була близькою до результатів, одержаних іншими дослідниками [13-15], а при комбінованому їх застосуванні показники змінилися в дуже малій мірі — в перерахунку на ГАМК (аміналон) вона залишилася практично на тому ж рівні, а при розрахунку за мелатоніном різниця складала всього 8,8%. Це свідчить про відсутність статистично вірогідних розбіжностей між показниками гострої токсичності ноотропних

Показники гострої токсичності (мг/кг маси тіла) аміналону, мелатоніну та їх комбінації

Характер досліджу	LD <sub>0</sub>	LD <sub>16</sub>	LD <sub>50</sub>	LD <sub>84</sub>	LD <sub>100</sub>
ГАМК (Аміналон)	250,0	750,0	4900,0±390,0	7980,0	9740,0
Мелатонін	47,8	39,8	74,5 ±12,3	103,2	175,4
Аміналон 1/20 LD <sub>50</sub> + Мелатонін 1/75 LD <sub>50</sub> (за аміналоном)	3300,0	3880,0	4960,0±540,0 +1,2%	5930,0	6950,0
Аміналон 1/20 LD <sub>50</sub> + Мелатонін 1/75 LD <sub>50</sub> (за мелатоніном)	43,6	52,3	68,7±7,8 -8,8%	84,9	93,8

препаратів при їх самостійному та сумісному застосуванні.

В наступній серії досліджень ми зробили спробу виявити зміни, що могли з'явитися при одночасному комбінованому введенні в організм аміналону та мелатоніну, оскільки відомо, що відсутність змін в їх токсикологічній характеристиці в гострому експерименті ще не може бути доказом відсутності появи нових властивостей, особливо при їх тривалому застосуванні. Результати дослідження деяких аспектів поведінки в тесті "відкрите поле" при курсовому (14 дб) введенні аміналону, мелатоніну та їх комбінації представлені в табл. 2.

Аналіз результатів, наведених в табл. 2, свідчить, що ГАМК та мелатонін в цілому практично не зміню-

вали такі показники, як горизонтальна, вертикальна рухова та дослідницька активність. Кількість активів ґрумінгу та число болюсів при дії ГАМК після двотижневого введення суттєво знижувалися, що може свідчити про зменшення "емоційного" напруження та їх заспокійливої дії. Натомість, при сумісному введенні ноотропів у вигляді "Комбінації" спостерігалось підвищення, і досить суттєве, кількості активів ґрумінгу (на 68,5%, P<0,05). Число болюсів у тварин, навпаки, мало тенденцію до зниження в середньому на 43,8%.

Таким чином, ноотропні засоби, використані в новій комбінації, що виявляє антисудомні властивості, не відрізняється за показниками гострої токсичності від аналогічних по-

казників при застосуванні окремих ноотропних засобів. Наші результати підтверджуються також можливостями ноотропних препаратів проявляти захисні властивості при інших екстремальних станах, зокрема в післятравматичному періоді на фоні черепно-мозкової травми у щурів молодого віку. При цьому захисний ефект виявляють як класичні ноотропні препарати пірацетам, пікамілон, пантогам, нооглютил, так і потенційні ліки нової генерації - АКТГ<sub>(5-10)</sub> та ГВС-111 [16].

Наведені результати власних досліджень, а також дані знайдені в літературі, можна вважати свідченням того, що при одночасному тривалому застосуванні ГАМК (аміналону) та мелатоніну їх токсикологічні властивості не змінюються. Проте, при

Таблиця 2

Вплив окремих ноотропів та антисудомної "Комбінації" на орієнтовно-дослідницьку активність щурів (M±m, n= 8 в кожній групі)

Характер досліджу	Горизонтальна активність	Вертикальна активність	Кількість зазирань в нірки	Кількість активів ґрумінгу	Число болюсів
Контроль	14,6±2,9	1,8±0,28	3,0±0,81	17,8±6,5	3,2±1,22
Через 14 дб після введення препаратів					
Аміналон	12,6±4,0	2,4±0,65	3,4±1,32	0*	2,0±1,12
Мелатонін	14,8±4,0	2,4±0,65	3,4±1,38	4,8±3,8	2,0±1,01
"Комбінація"	11,4±2,1	2,0±0,76	3,2±0,39	30,0±7,3*	1,8±0,89

Примітки: 1.\* - P<0,05 відносно показників у контрольних тварин;

2.\*\* - P<0,05 відносно показників при дії монопрепаратів.

комбінованому застосуванні можуть з'явитися нові фармакологічні ефекти, які не виявляються при використанні окремих препаратів. Це відкриває перспективи щодо розширення показань для використання ноотропних засобів при їх комбінуванні.

#### Висновки:

1. При комбінованому використанні гама-аміномасляної кислоти (аміналону) і мелатоніну показники гострої токсичності не відрізняються від аналогічних показників при їх окремому застосуванні.

2. Комбіноване застосування ГАМК (аміналону) та мелатоніну зменшує показники емоційної напруги сильніше, ніж кожен з них окремо.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Mondadori C. and Ducret T.* Effects of epidural epinephrine on the spinal cord accumulation of epidural clonidine in rabbits // *Psychopharmac.* — 1992. — № 108. — P.11-18.
2. *Mondadori C.* Effects of the clenbuterol on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release, loading and leak in skinned fast- and slow-twitch mammalian skeletal muscle fibres // *Behav. Brain Res.* -1993. — № 59. — P. 1-9.
3. Компендиум 2006. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. -Киев: МОРИОН, 2006. — 1432 с.
4. *Кукес В.Г., Стародубцев А.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с.
5. Патент № 56076 А. Засіб для профілактики судомної готовності та лікування судомних станів / Ярош О.К., Мамчур В.И., Мандзюк Я.П., Ярош О.А. // Бюл. № 4. — 15.04.2003.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). - Київ: Вид. дім "Авіцена", 2001. — 528 с.
7. *Сидоров К.К.* О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / *Токсикология новых промышл. хим. в-в.* -М.: Медицина, 1973. -13.-С.47-54.
8. *Principles and Methods of Toxicology*, 4th edition / Ed. by A.Wallace. — Hayes, 2001. — 1887 p.
9. *Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П.* Табличный метод определения ED50 (DL50) веществ с низкой биологической активностью // *Фармакол. и токсикол.* — 1980. — №6. — С. 733-735.
10. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения (Пер. с англ.) — М.: Высшая школа, 1991. — 399 с.
11. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
12. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Медгиз, 1963. -130 с.
13. *Батрак Г.Е., Кудрин А.Н.* Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным. — М.: Медицина, 1979. — 168 с.
14. *Сернов Л.Н., Гацура В.В.* Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — 352 с.
15. *Balabanov P., Karamanos A.* Experimental characteristics of toxicity and antiseizure activity of antiepileptic drugs // *Folia med. (Bolg.)* — 1997. — Vol.39, №3. — С. 120-127.
16. *Новиков В.Е., Ковалева Л.А.* Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // *Эксперим. фармакол. и токсикол.* — 1998. — Т. 61, №2. — С. 65-68.

О.А. Ярош

#### ТОКСИЧНОСТЬ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ДЕЙСТВИИ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ И ИХ КОМБИНАЦИИ

При совместном введении ГАМК (аміналону) и мелатоніна токсичність комбінації не змінюється по порівнянню з окремими складовими, однак більш ефективно знижуються показателі емоціонального напруження.

O. Yarosh

#### CHANGING TOXICITY AND BEHAVIOR REACTIONS UNDER ACTING NOOTROPIC DRUGS AND THEIR COMBINATION

"Combination" nootropic drugs gamma-aminobutyric acid (GABA, amination) and synthetic neuro-hormone melatonin did not show change toxicity with comparative every along drug. GABA and melatonin by their together administration reduced the signals of emotional stress more effectively, then every drug along.