

УДК 615.214

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА) НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПАНТОГАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ

В.А. НИКОЛАЕВСКИЙ*, Д.А. СЛИВКИН**, А.С. БЕЛЕНОВА*, С.Н. СУСЛИНА**, П.А. ФЕДОСОВ*,
Н.А. ВЕЛИКАНОВА*, А.И. СЛИВКИН*

**Воронежский государственный университет, 394006, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1*
***Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6*

Аннотация. Изучена в экспериментальных условиях на животных ноотропная активность лекарственных форм: растворимых гранул, таблеток, суппозиториев, содержащих пантогам и кислоту янтарную в сравнении с субстанциями действующих веществ. Установлено, что при пероральном введении таблеток, гранул, суппозиториев, содержащих пантогам, янтарную кислоту наблюдается ноотропный эффект, не меньший, чем у смеси субстанций в адекватных дозах.

Ключевые слова: пантогам, кислота янтарная, ноотропный эффект, лекарственные формы.

COMPARATIVE STUDYING (EXPERIMENTAL ASSESSMENT) OF NOOTROPIC ACTIVITY OF PREPARATIONS ON THE BASIS OF THE PANTOGAM AND THE SUCCINIC ACID

V.A. NIKOLAEVSKI*, D.A. SLIVKIN**, A.S. BELENOVA*, S.N. SUSLINA**, P.A. PHEDOSOV*,
N.A. VELIKANOVA*, A.I. SLIVKIN*

**Voronezh State University*
***Peoples' Friendship University*

Abstract. The nootropic activity of medicinal forms in experimental conditions on animals: soluble granules, tablets, suppositories containing of the pantogams and succinic acid in comparison with substances of active ingredients is studied. It is established that the nootropic effect isn't lesser at peroral dose of tablets, granules, suppositories in comparison with mixture of substances in adequate doses.

Key words: pantogams, succinic acid, nootropic effect, medicinal forms.

В последние годы высокими темпами проводятся исследования, связанные с поиском и изучением механизма действия новых и применяющихся в медицине ноотропных средств [1, 2, 3, 4].

Представляют интерес исследования, связанные с поиском новых комбинированных лекарственных средств ноотропного действия на основе субстанций D-гамма-пантотената кальция и кислоты янтарной, обладающих нейрометаболическими, атигипоксическими и адаптогенными свойствами [5, 6, 7, 8, 9].

Цель исследования – изучение в эксперименте на животных ноотропной активности лекарственных форм: растворимых гранул, таблеток, суппозиториев, содержащих пантогам и кислоту янтарную (ЯК) в сравнении с субстанциями действующих веществ.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили в опытах на беспородных белых мышцах-самцах массой 18-22 г в условиях моделирования гипоксической, гипобарической, гемической гипоксии [10, 11]. Эксперименты и эвтаназию животных проводили в соответствии с приказом МЗ СССР № 735 от 12.08.1977. Субстанция пантогама (производитель ФГУП «СКТБ «ТЕХНОЛОГ» Минобразования России), субстанция кислоты янтарной (производитель ООО «Полисинтез», Россия). Гранулы растворимые пантогама получены по технологии описанной в статье [5]. Таблетки, содержащие пантогам и кислоту янтарную получены по опубликованной технологии [6]. Суппозитории ректальные изготовлены по разработанной авторами технологии [5, 7, 8].

Для изучения в эксперименте готовились образцы субстанций пантогама и ЯК; смесь указанных выше субстанций, в массовом соотношении 1:1 тщательно стиралась в агатовой ступке до получения однородной порошкообразной консистенции. Исследуемые гранулы и таблетки растирали в агатовой ступке до однородных консистенций (контроль по количественному содержанию пантогама – комплексонометрия и ЯК – ВЭЖХ). Образцы суппозиториев для эксперимента готовились путем отсоединения скальпелем навески от массы свечи без предварительного разрушения свечи. Исследуемые вещества и их смеси вводились перорально в дозах 40 мг/кг в пересчете на действующее вещество за 30 минут до создания гипоксии.

Для оценки антиамнестического действия применялась методика *условной релаксации пассивного избегания* (УРПИ) с последующим использованием электрошока в качестве амнезирующего фактора по модифицированной методике Буреша [12].

Острую гипоксическую гипоксию вызывали методом размещения лабораторных животных в банки объемом один литр и одинаковой формы с плотно закрывающимися крышками. Отсчет времени проводили

с момента герметизации банок [10, 11]. Острую гипобарическую гипоксию воспроизводили поднятием белых мышей на высоту 11000 м (198,7-185 мм рт. ст.) в условиях герметичной барокамеры со скоростью подъема 40-50 м/с. Предварительно у мышей определялся исходный уровень – устойчивость к гипоксии. Эффект оценивался по времени пребывания животных на заданной высоте до наступления судорог: при появлении второго агонального вдоха производился отсчет времени выживания и давление в барокамере постепенно нормализовали. Острая гемическая гипоксия вызывалась введением внутрибрюшинно нитрита натрия в дозе 200 мг/кг как метгемоглобинообразователя. Отсчет времени жизни мышей начинали сразу после введения нитрита натрия до гибели животного. С целью исключения случайностей экспериментальные мыши содержались в стандартных условиях и брались на опыт в одно и то же время [10].

Таблица 1

Исследование противогипоксического эффекта новых фармакологических средств на мышах

Исследуемый объект		Вид активности во времени		
		Гипоксическая, τ, мин.	Гипобарическая, τ, сек.	Гемическая, τ, мин.
Контрольная группа мышей		29±0,98	23,0±0,44	15,1±0,6
Пантогам	p>0,05 по отношению к контролю	35,4±0,7	28,6±0,70	15,8±0,6
*Янтарная кислота	p>0,05 по отношению к контролю	34,2±0,8	35,2±0,5	17,1±0,6
*Смесь пантогама и кислоты янтарной (1:1)	p>0,05 по отношению к контролю	48,5±1,0	41,2±0,7	21,0±0,6
Гранулы пантогама	p>0,05 по отношению к контролю	33,8±0,8	27,3±0,7	14,8±0,6
Таблетки прямого прессования пантогама и янтарной кислоты	p>0,05 по отношению к контролю	46,2±0,8	40,6±0,7	20,8±0,6
Таблетки, покрытые защитной оболочкой пантогама и янтарной кислоты	p>0,05 по отношению к контролю	45,8±0,8	39,8±0,7	21,0±0,6
Суппозитории с пантогамом	p>0,05 по отношению к контролю	32,9±0,8	27,1±0,7	15,0±0,6
Суппозитории с пантогамом и янтарной кислотой	p>0,05 по отношению к контролю	46,2±0,8	41,0±0,8	19,8±0,6

Примечание: * – изменения показателей статистически значимы (p>0,05) относительно контрольной группы

Статистическая обработка полученных в эксперименте материалов проводилась в соответствии с требованиями ГФ XI на персональном компьютере с использованием программы статистической обработки (Statgraphics plus 5.1).

В результате исследований при моделировании гипоксической гипоксии выявлено увеличение продолжительности жизни животных более чем на 64% после введения смеси пантогама с кислотой янтарной гранул пантогама, таблеток с пантогамом и янтарной кислотой, суппозиториев с пантогамом и янтарной кислотой относительно контрольной группы. Это превышает данный показатель отдельно для пантогама (24%) и янтарной кислоты (31%). В условиях гипобарической гипоксии отмечено увеличение продолжительности жизни мышей при введении пантогама на 34%, янтарной кислоты – на 58%, смеси пантогама с янтарной кислотой, таблеток с пантогамом и янтарной кислотой, суппозиториев с пантогамом и янтарной кислотой, гранул с пантогамом. – на 80-82%. В условиях гемической гипоксии зафиксировано увеличение времени выживания при введении пантогама – на 9,0%, янтарной кислоты – на 11,0%, смеси пантогама с кислотой янтарной, таблеток, содержащих пантогам и янтарную кислоту, гранул с пантогамом, суппозиториев на основе пантогама и янтарной кислоты – на 26-28% (табл. 1).

Одним из основных свойств ноотропов является их антиамнестический эффект, который демонстрировался для новых препаратов на мышах. С этой целью животных помещали в светлый отсек двухкамерной установки и регистрировали латентное время захода в темный отсек камеры, где мышь получала однократный удар током через электродный пол (обучение). Непосредственно после обучения применяли электрошок. Воспроизведение рефлекса осуществляли через 24 часа после обучения [12]. В другой серии опытов амнезия УРПИ вызывали внутрибрюшинным введением скополамина в дозе 2,5 мг/кг за 30 мин. до обучения [13]. Показано, что при электрошоке сразу после обучения УРПИ у контрольных животных высказывается забывание навыка при воспроизведении через 24 часа после обучения, и мыши с коротким латентным временем заходят в темный отсек, где они накануне получили электроболевое раздражение. Новые препараты в указанных дозах (40 мг/кг (перорально) из расчета на действующее вещество) при введении мышам

после обучения и проведения максимального электрошока вызывали значительное, статистически значимое увеличение латентного времени рефлекса по сравнению с контрольной группой животных (таблица 2). Способность препаратов на основе пантогама и янтарной кислоты предупреждать развитие ретроградной амнезии за счет максимального электрошока свидетельствует об антиамнестической активности у новых разработанных лекарственных форм.

При использовании препаратов пантогама с кислотой янтарной происходит увеличение количества перемещений животных (горизонтальные перемещения, вертикальная двигательная активность, обследование отверстий) по сравнению с контрольной группой, что является закономерным и свидетельствует о возрастании двигательной активности животных. Исследование различных лекарственных форм, содержащих в качестве действующих веществ пантогам и янтарную кислоту выявило резкое увеличение количества горизонтальных перемещений животных, что свидетельствует о стимуляции ориентировочно-исследовательского поведения и снижении дистресса. В ходе эксперимента не было установлено статистически достоверных различий в поведении мышей, которым давали различные лекарственные формы с пантогамом и кислотой янтарной, что является предметом дальнейших, более глубоких исследований.

Таблица 2

Влияние препаратов на амнезию УРПИ и на поведение мышей в условиях открытого поля

Исследуемый объект	Дозы, мг/кг	Латентное время рефлекса при УРПИ, сек.	Количество перемещений		
			Горизонтальных	Вставаний на задние лапы	Заглядываний в отверстия
Контроль без амнезии	-	105±20,0	25±12	10±4	30±15
Контроль с амнезией (скополамин)	(2,5 мг)	51±18,5*	-	-	-
Смесь пантогама с янтарной кислотой + скополамин	40,0	68±17,5*	-	-	-
	2,5				
Смесь пантогама с янтарной кислотой	40,0	142±23*	36±23*	22±10*	70±20*
Гранулы пантогама	40,0	136±20*	88±19*	20±9*	62±17*
Таблетки прямого прессования пантогама и янтарной кислоты	40,0	140±22*	90±20*	23±11	68±19*
Таблетки, покрытые защитной оболочкой пантогама и янтарной кислоты	40,0	135±20*	87±19*	22±10	71±20*
Суппозитории с пантогамом	40,0	141±22*	85±18*	20±9	67±18*
Суппозитории с пантогамом и ЯК	40,0	148±23*	95±23*	24±11	65±18*

Примечание: * – изменения показателей статистически значимы ($p > 0,05$) относительно контрольной группы

Заключение. На основании полученных в эксперименте на животных результатов можно сделать вывод, что при пероральном введении таблеток, гранул, суппозитория, содержащих пантогам, янтарную кислоту наблюдается ноотропный эффект, не меньший, чем у смеси субстанций в адекватных дозах.

Литература

1. Бойко, С.С. Фармакокинетика ноотропных лекарственных средств / С.С. Бойко, Г.Ю. Вицкова, В.П. Жердев // Экспериментальная и клиническая фармакология.– 1997.– Т. 60.– № 6.– С. 60–70.
2. Бурчинский, С.Г. Комбинированные нейротропные средства и проблема оптимизации фармакотерапии в неврологии / С.Г. Бурчинский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2008.– Т. 108.– № 8.– С. 71–74.

3. Венгеровский, А.И. Влияние силимарина и его комбинации с янтарной кислотой на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании β -окисления жирных кислот / А.И Венгеровский, В.А. Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология.– 2007.– Т. 70.– № 2.– С. 51–55.
4. Воронина, Т.А. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы / Т.А. Воронина. С.Б. Середин // Экспериментальная и клиническая фармакология.– 1998.– № 6(4).– С. 3–9.
5. Разработка и стандартизация лекарственных форм кальцие-вой соли D-(+)-гомопанта-теновой кислоты для педиатрической практики / С.Н. Назаренко [и др.] // Научно-практический журнал «Фармация».– М.– 2009.– №6.– С. 19–22.
6. Разработка комплексного ноотропного средства на основе пантогама и кислоты янтарной / Г.Г. Сироткина [и др.] // Вестник ВГУ, Сер.: Химия. Биология. Фармация.– 2010.– №1.– С. 170–177.
7. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизации ректальных суппозиторий на основе пантогама и кислоты янтарной / В.Ф. Дзюба [и др.] // Вестник ВГУ, Сер.: Химия. Биология. Фармация.– 2010.– №2.– С. 157–166.
8. Разработка методов стандартизации новых ноотропных препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной с использованием физико-химических методов / В.Ф. Дзюба [и др.] // Вестник ВГУ, сер.: Химия. Биология. Фармация.– 2011.– №1.– С. 177–185.
9. Влияние фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана на свободнорадикальный гомеостаз тканей крыс при ишемии/ реперфузии головного мозга / О.А. Сафонова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.– 2011.– №9.– С.44–48.
10. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев.– М., 2000.– 155 с.
11. Гацура, В.В. Методы перчиного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура.– М.: Медицина, 1974.– 108 с.
12. Bureš, J. Cortical spreading depression as a memory disturbing facto / J. Bureš O. Burešová // J. comp. physiol. Psychol.– 1963.– V.56.– P. 268–272.
13. Reversal of scopolamine-induced amnesia and alterations in energy metabolism by the nootropic piracetam: implications regarding identification of brain structures involved in consolidation of memory traces / M.P. Piercey [et al.] // Brain research.– 1987, №1.– Vol. 424.– P. 1–9.