

Кучеренко Л.И.^{1,2}, Беленичев И.Ф.¹, Мазур И.А.^{1,2}, Борсук С.А.¹

¹ Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

² НПО «Фарматрон», Запорожье, Украина

Kucherenko L.^{1,2}, Belenichev I.¹, Mazur I.^{1,2}, Borsyuk S.¹

¹ Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

² SPA "Farmatron", Zaporozhye, Ukraine

Изучение фармакологических свойств нового комбинированного лекарственного средства триптофана с тиотриазолином

Установление оптимального соотношения действующих веществ и изучение анксиолитических свойств нового комбинированного лекарственного средства триптофана с тиотриазолином (Сообщение 1)

Study of pharmacological properties of new tryptophan and thiotriazolin combination

Search of proper correlation between active ingredients and studying of anxiolytic properties of new tryptophan and thiotriazolin combination (Message 1)

Резюме

Уменьшение длительности, а также ухудшение качества жизни прямо связано с увеличением количества пациентов с заболеваниями ЦНС, в этиогенезе которых лежит стресс. В связи с этим разработка мер фармакологической коррекции эмоционального стресса является одной из актуальных задач современной медицины. В последнее время также прослеживается тенденция создания комбинированных лекарственных средств с анксиолитическим действием, способных восстанавливать нарушенные мнестические и мыслительные функции, снижать неврологические дефициты, а также защищать мозг и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям. Перед созданием нового комбинированного лекарственного препарата, в состав которого входит аминокислота триптофан и тиотриазолин, для лечения заболеваний ЦНС предварительно были проведены работы по установлению оптимального соотношения действующих веществ среди пяти различных комбинаций, которое проявляет максимальную эффективную анксиолитическую активность. Авторами приведены исследования, которые показывают эффективность создания нового комбинированного препарата, который обладает большим по сравнению с референс-препаратами анксиолитическим эффектом, в основу которого входят аминокислота триптофан, а также известный во всем мире антиоксидант тиотриазолин.

Ключевые слова: комбинированные препараты, анксиолитическое действие, триптофан, тиотриазолин, антиоксиданты.

Abstract

Reduction of the duration of life and deterioration of the quality of life are directly related to the increase in the number of patients with CNS diseases. It's worth mentioning that, stress lies in causation of it. In this regard, the development of measures of pharmacological correction of emotional stress is one of the urgent problems of modern medicine. In recent years, there has been the tendency of creation of fixed combinations with anxiolytic effects that can repair the broken mnemonic and mental functions, reduce neurological deficits, protect the brain and increase the resistance of organism to extreme factors. Before the creation of new combination, which includes the tryptophan amino acid and thiotriazolol, used for the treatment of CNS diseases, the pre-work was carried out to find proper correlation between active ingredients among five different combinations, which has the most effective anxiolytic activity. The authors have presented the studies that show the effectiveness of new fixed combination with anxiolytic effect that is stronger than reference drugs. This new fixed combination is based on the Tryptophan amino acid and the world-famous thiotriazolol antioxidant.

Keywords: fixed combinations, anxiolytic effect, tryptophan, thiotriazolol, antioxidants.

■ ВВЕДЕНИЕ

В нашей стране, а также во всем мире, психическое здоровье относится к числу наиболее серьезных проблем, поскольку в тот или иной период жизни такая проблема возникает по крайней мере у каждого четвертого человека. В Европе, да и во всем мире, показатели распространенности этого состояния очень высоки.

Данные ВОЗ показывают, что из 870 млн человек, которые проживают в европейских странах, около 100 млн испытывают тревогу и депрессию; от психических расстройств страдают более 21 млн людей. Это связано с употреблением наркотиков, алкоголя; панические состояния встречаются у 4 млн жителей [16].

Исходя из статистических данных, которые были приведены в результатах исследований Всемирной организации здравоохранения, можно сделать вывод, что депрессивные состояния, как и психические расстройства, сейчас уже выходят на первое место по причинам утери трудоспособности. Как показывают эпидемиологические исследования, 450 млн людей страдают неврологическими и психическими расстройствами или имеют психосоциальные проблемы с употреблением наркотиков и алкоголя [15].

По данными 2009 г., в Украине в помощи врача-психиатра нуждались более 171 тыс. 133 человек или почти 2,5% процента украинцев. Среди всех зарегистрированных пациентов 58,6% – лица трудоспособного возраста, 19,4% – дети и подростки. По сравнению с 2000 г., инвалидность увеличилась более чем на 18,7%.

■ ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Состояние психического здоровья тесно связано с развитием некоторых заболеваний, снижением качества жизни, ростом инвалидности, и как следствие, и с увеличением смертности населения. Дан-

ные Всемирной организации здравоохранения показывают, что из-за перенесенного стресса возникает 45% всех патологий человеческого организма, другие специалисты считают, что эта цифра вдвое больше. В связи с этим одной из актуальных задач современной медицины есть разработка мер фармакологической коррекции эмоционального стресса. Как известно, гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) есть одно из звеньев патогенеза эмоционального стресса. В условиях антиоксидантной недостаточности избыток АФК приводит к окислительной модификации липидов, белков, а также нуклеиновых кислот. К нарушению образования, генерации, проводимости нервного импульса приводит окислительная модификация белковых фрагментов рецепторов, ионных каналов. Она приводит к ухудшению когнитивно-мнестических функций организма, нарушает синаптическую передачу в головном мозге [1, 2, 17]. Также под действием АФК в клетке происходит экспрессия редокс-чувствительных генов, одни из которых необходимы для защиты клеток от токсических эффектов окислительного стресса, а другие, при избытке АФК, инициируют апоптоз [2].

В связи с вышеизложенным применение антиоксидантов, ноотропов, анксиолитиков есть перспективное направление фармакокоррекции стресса и его последствий [2, 5]. В клинической практике широкое применение в качестве анксиолитиков и стресс-протекторов нашли структурные аналоги нейротрансмиттеров – триптофан, фенибут, глицин, ГАМК [2].

В наше время также прослеживается тенденция создания комбинированных лекарственных средств с анксиолитическим действием, которые способны снижать неврологические дефициты, восстанавливать нарушенные мыслительные и мнестические функции, а также защищать мозг и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям.

Однако современный арсенал анксиолитических средств не всегда отвечает всем требованиям клиницистов. Чаще всего такие препараты назначаются в виде отдельных лекарственных форм, что приводит к снижению комплайенса пациентов, а также полипрагмазии. Иногда препараты бывают недостаточно эффективными. Все это обуславливает необходимость создания новых комбинированных высокоэффективных и малотоксичных препаратов, которые бы совмещали в себе позитивные эффекты активных действующих веществ или же даже усиливали бы их терапевтический эффект.

Также интерес в настоящее время вызывает фенибут, который используется перорально. Препарат обладает анксиолитическими, антиамнестическими, антигипоксическими свойствами, кроме того стимулирует процессы обучения, улучшает память, повышает физическую и умственную деятельность. Также фенибут обладает транквилизирующими свойствами: устраняет страх, напряжение, тревожность, эмоциональную лабильность, раздражительность, психоэмоциональное напряжение, улучшает сон; усиливает и удлиняет действие наркотических, нейролептических, снотворных, противосудорожных средств. Препарат значительно уменьшает вазовегетативные симптомы (головную боль, ощущение тяжести в голове) и проявления астении. Уже с первых дней терапии фенибут у эмоционально лабильных пациентов и у пациентов

с астенией повышается интерес и инициативность, улучшается самочувствие, мотивация к активной деятельности без возбуждения и седативного эффекта. Фенибут также активно применяется для лечения пациентов с черепно-мозговой травмой, при этом улучшаются биоэнергетические процессы в мозге, а также увеличивается количество митохондрий в клетках перифокальных тканей. При наличии нарушений деятельности желудка и сердца данный препарат нормализует процессы пероксидации липидов [8]. Но, к сожалению, ноотропное действие фенибута имеет узкий спектр – средство имеет только антиамнестическую активность (влияя на кратковременную память), не влияет на долговременную память, кортикальный контроль, а также на уровень суждений. Также известны случаи побочных эффектов фенибута, что ограничивает его применение в практической клинике, особенно в педиатрической и геронтологической. Имеются данные, что фенибут может вызывать зависимость, а также имеет синдром отмены. Кроме того, препарат оказывает негативное влияние на печень [12].

На сегодня в мире большое внимание вызывает создание комбинированных препаратов, в состав которых, кроме основного действующего вещества, входят и антиоксиданты. Введение антиоксидантов в комбинированную лекарственную форму зачастую приводит к потенцированию фармакологического эффекта, уменьшению дозы, и снижению, а зачастую и к нивелированию побочных эффектов основного действующего вещества [3, 13].

Одним с ярких примеров комбинированных отечественных препаратов является тиоцетам, который в своем составе, кроме основного действующего вещества, содержит антиоксидант – тиотриазолин (4:1), который был разработан сотрудниками НПО «Фарматрон», а также специалистами кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета. В настоящее время тиоцетам активно применяется в медицинской практике и серийно выпускается в фармацевтической промышленности. Препарат обладает ноотропными, церебропротекторными, противоишемическими, антиоксидантными свойствами [2, 9–11]. Но, к сожалению, тиоцетам не обладает анксиолитической активностью, а также выраженными стресс-протекторными свойствами.

В настоящее время известен один из предшественников серотонина – триптофан. Он способствует снятию тревожности, гиперактивности, навязчивых состояний и синдрома хронической усталости, повышает настроение, устраняет напряжение и чувство страха, улучшает засыпание и нормализует сон. Однако данное средство не имеет ноотропного, стресспротективного и антиоксидантного действия при самостоятельном применении.

Особый интерес представляет потенцирование протекторных свойств триптофана за счет комбинирования с веществами, которые проявляют антиоксидантное действие и тормозят оксидативный стресс и тем самым восстанавливают чувствительность рецепторов нейрона, улучшают энергообеспечение головного мозга. К таким препаратам можно смело отнести антиоксидант, созданный под руководством Мазура И.А. на базе НПО «Фарматрон», тиотриазолин. Регулируя Red/Ox-зависимые механизмы повышения аффинности к серотониновым ре-

цепторам, тиотриазолин способен усилить анксиолитическое действие триптофана, в свою очередь, триптофан может усилить антиоксидантное действие тиотриазолина. Посредством превращения в организме в мелатонин триптофан сможет образовать с тиотриазолином своеобразный тандем по утилизации таких злобных кислородных радикалов, как пероксинитрит и гидроксил-радикал. Тиотриазолин совместно с триптофаном способны влиять на механизмы памяти, как долговременной – за счет совместного влияния на АТФ-зависимые механизмы синтеза белков памяти, так и кратковременной – за счет подавления амнезии, вызванной избытком свободных радикалов.

Направляя совместное действие триптофана и тиотриазолина на регуляцию Red/Oxi-зависимых механизмов аффинности серотониновых рецепторов, восстановление функции этой системы (снижение страха, тревоги, нарушений беспокойства, сна), усиление антиоксидантного и энерготропного действия (процессы памяти), можно использовать их совместную комбинацию при лечении и профилактике заболеваний центральной нервной и сердечно-сосудистой системы, в патогенезе которых главным звеном является стресс.

После изучения механизмов действия обоих компонентов предлагаемого комбинированного средства, содержащего триптофан и тиотриазолин, возможно предположить, что новое комбинированное средство может иметь более эффективное антиоксидантное и анксиолитическое действие и дополнительный стресс-протекторный и ноотропный эффекты. В этом направлении были проведены наши исследования.

Перед исследователями была поставлена задача – разработать комбинированное лекарственное средство, которое будет обладать высокой анксиолитической, а также антиоксидантной активностями, и дополнительно проявлять стресс-протекторные и ноотропные действия. Данные исследования являются продолжением комплексной научной программы «Целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду азагетероциклов и создание оригинальных лекарственных средств и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов», реализуемой сотрудниками НПО «Фарматрон» и специалистами кафедр фармацевтической химии и фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

После изучения механизмов действия обоих компонентов предлагаемого комбинированного средства, содержащего триптофан и тиотриазолин, можно предположить, что новое комбинированное средство может иметь более эффективное антиоксидантное и анксиолитическое действие и дополнительный стресс-протекторный и ноотропный эффекты. В этом направлении были проведены наши исследования.

В связи с тем, что предложенное комбинированное средство предполагается применять в виде таблеток, нами были проведены исследования по подбору оптимального соотношения действующих веществ. В ходе исследования были изучены различные соотношения комбинации триптофана и тиотриазолина – 1:1, 2:1, 4:1, 5:1, 7:1 соответственно, в условиях теста «подвешивания за хвост». В результате проведенных исследований было установлено, что наиболее активной является комбинация тиотриазолина и триптофана в соотношении 4:1 соответственно, кроме того установлено, что все исследованные комбинации

с другим соотношением действующих веществ (1:1; 2:1; 5:1 и 7:1) также являются фармакологически эффективными. Результаты исследований приведены в табл. 1.

Следующим этапом наших исследований было определение анксиолитических свойств исследованной комбинации (4:1) блиц-тестом «подвешивание животного за хвост» исследовалось анксиолитическое действие препаратов и их комбинаций. Для этого было взято 50 белых нелинейных крыс обоих полов массой 170–230 г. Именно применение этого блиц-теста возможно для выяснения анксиофила препаратов и для определения уровня тревожности [14].

Метод основан на наблюдении, в котором животные при их подвешивании за хвост будут демонстрировать соответствующий период иммобильности, по продолжительности которого можно судить об уровне тревожности, страха и отчаяния. Комбинации триптофана и тиотриазолина вводили в дозе 250 мг/кг внутривенно в виде водного раствора с помощью металлического зонда за 60 мин до тестирования. После введения исследуемых комбинаций животное вытаскивалось из клетки и придерживалось за хвост возле туловища в висячем положении головой вниз. Регистрировалось время, в течение которого животное будет оставаться иммобильным (т.е. до того момента, пока морда животного не достигнет основания хвоста) [4].

Результаты проведенных исследований показали, что при введении комбинации триптофана и тиотриазолина (4:1) животные дольше находились в иммобильном состоянии на 48,7% ($p < 0,05$) при проведении эксперимента, что можно расценивать как снижение страха и тревожности (табл. 2).

При введении триптофана и фенибута продолжительность периода иммобильности отмечалась менее выраженными изменениями. Так, введение триптофана приводило к увеличению времени иммобильности на 30,5% по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а введение фенибута приводило к увеличению времени иммобильности на 35,5% по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Можно сделать вывод, что комбинированное средство, в состав ко-

Таблица 1
Влияние различных комбинаций тиотриазолина и триптофана на продолжительность иммобильности животных в блиц-тесте «подвешивание за хвост»

Группы (N=10)	Время, с
Контроль	11,7±0,2
комбинированный препарат триптофан+тиотриазолин (1:1), 250 мг/кг	14,8±0,3* +26,5%
комбинированный препарат триптофан+тиотриазолин (2:1), 250 мг/кг	15,5±0,3* +32,8%
комбинированный препарат триптофан+тиотриазолин (4:1), 250 мг/кг	17,5±0,2* +49,5%
комбинированный препарат триптофан+тиотриазолин (5:1), 250 мг/кг	16,7±0,2* +42,7%
комбинированный препарат триптофан+тиотриазолин (7:1), 250 мг/кг	15,1±0,2* +29,0%

Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля.

Таблица 2

Влияние исследуемой комбинации, состоящей из триптофана и тиотриазолина (4:1), на продолжительность иммобильности животных в блиц-тесте «подвешивание за хвост»

Группы (N=10)	Время, с
Контроль	12,1±0,2
комбинированный препарат триптофан+тиотриазолин (4:1), 250 мг/кг	18,0±0,2*+ +48,7%
фенибут, 250 мг/кг	16,4±0,3* +35,5%
триптофан, 250 мг/кг	15,8±0,2* +30,5%

Примечание: * – $p < 0,05$ – относительно контроля; + – $p < 0,05$ – относительно фенибута.

торого входит триптофан и тиотриазолин (4:1), снижает уровень страха, отчаяния и тревожности более значительно, чем препарат сравнения – анксиолитик триптофан и анксиолитик и ноотроп фенибут.

■ ВЫВОДЫ

1. В результате проведенной работы было установлено оптимальное соотношение триптофана и тиотриазолина (4:1) среди пяти различных комбинаций этих активных фармацевтических ингредиентов (1:1, 2:1, 4:1, 5:1, 7:1), которое проявляет максимально эффективную анксиолитическую активность.
2. В ходе исследований установлено, что анксиолитический эффект комбинации триптофана и тиотриазолина в соотношении 4:1 достоверно превосходит действие референс-препарата фенибута.
3. Полученные результаты экспериментально обосновывают целесообразность создания нового комбинированного препарата нейротропного действия, в состав которого будут входить активные фармацевтические ингредиенты, такие как триптофан и тиотриазолин.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Belenichev I., Cherniy V., Pavlov S. (2015) Neuroproteksiya i neyroplastichnost [Neuroprotection and neuroplasticity]. K.:Logos (in Russian).
2. Belenichev I., Gubskiy Y., Pavlov S. (2005) Toksicheskie posledstviya oksiditelnoy modifikatsii belkov pri razlichnykh patologicheskikh sostoyaniyah [The toxic effects of oxidative modification of proteins in various pathological conditions]. Sovr. probl. toksikol. No 3, pp. 20–26.
3. Chekman I., Belenichev I., Gromov L. (2010) Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsialnykh neyroprotektivnykh preparatov [Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs]. Metodicheskie rekomendatsii Gosudarstvennogo Farmakologicheskogo Tsentra MZ Ukrainyi, Kiev. (in Russian).
4. Dyusberi R. (1980) Izuchenie povedeniya zhivotnykh [The study of animal behavior] M.: Nauka. (in Russian).
5. Goykova L., Zoryan E., Anisimova E. (2004) Farmakologicheskie metodyi korrektsii stressa [Pharmacological methods of stress correction]. Vopr. biol. med. i farm. himii. no 3, pp. 3–5.

6. Kaluev A. (1998) Stress, trevozhnost i povedenie [Stress, anxiety and behavior]. Aktualnyie problemyi modelirovaniya trevozhnogo povedeniya u zhivotnyih. Kiev. (in Russian).
7. Koplik E., Mescheryakov A., Pertsov S. (2002) Vliyanie dipeptida vilona na ustoychivost kryis k emotsionalnomu stress [The impact on the stability of the dipeptide vilon rats to emotional stress]. Ross. fiziol. zhurn. vol. 88, no 11, pp. 1440–1452.
8. Kovalenko V. (ed.) (2013) Kompendum 2013 – lekarstvennyie preparaty [Kompendum 2013 – medications]. K.:Morion.
9. Mazur I., Belenichev I. (2006) K voprosu sozdaniya preparatov neyroprotektivnogo deystviya [On the development of neuroprotective action of drugs] Visnik farmakologiyi ta farmatsiyi. no 4, pp. 28–36.
10. Mazur I., Belenichev I., Stets V. (2002) Eksperimentalne doslidzhennya nootropnoyi aktivnosti tabletok «Tiotsetam» [Experimental study of neuroprotective activity pill «Tiotsetam»]. Eksper. fiziol.ta biohim. no.1, pp. 7-11.
11. Mazur I., Zimenkovskiy B., Voloshin N. (2005) Tiotriazolin [Tiotriazolin]. Lvov: Nautilus. (in Russian).
12. NOOFEN® Application in psychiatry and neurology, and his place of other psychotropic drugs Date Views 27.10.2016 <http://gomelpsyhosp.by/?p=1080>
13. Pat. 112513, Ukraine, МПК (2016), A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01) A61 P 25/00 A61P 25/28 (2006.01). Kombinovanii likars'kii zasib anksiolitichnoï, stres-protektivnoï, nootropnoï i antioksidantnoï diï / L. I. Kucherenko, S. O. Borsuk, I. F. Belenichev № a201604961 ; zayavl. 04.05.2016 ; opubl. 24.06.16, Byul. № 12.
14. Stefanov A. (2000) Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennyih veschestv [Preclinical studies of drugs]. Kiev.: GFTs MZ Ukrainyi. (in Russian).
15. Steptoe A., Marmot M. (2002) The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. Eur. Heart J. pp. 13–25.
16. The prevalence of mental illness and statistics Date Views 31.09.2016 http://ilive.com.ua/health/rasprostranennost-i-statistika-psiicheskikh-zabolevaniy_108840i15956.html
17. Turpaev K. (2002) Aktivnyie formyi kisloroda i regulyatsiya ekspressii genov [Reactive oxygen species and the regulation of gene expression]. Biohimiya. no 3, pp. 339–352.

Поступила / Received: 02.11.2016

Контакты / Contacts: farm_chem@bigmir.net