УДК 615.214.22/.24.015

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ СЕДАТИВНОЇ ТА АНТИСТРЕСОВОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ НОВО-ПАСИТ ТА КОРВАЛОЛ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

Єрмоленко Т.І., Чорна Н.С., Братчук К.В.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків*

Ключові слова: стрес, відкрите поле, корвалол, ново-пасит.

Захворювання нервової системи часто є наслідком різноманітних стресових ситуацій. Це може бути порушення режиму, малоактивний спосіб життя, психоемоційне напруження, несприятливі соціальні обставини. Нервові захворювання можуть супроводжуватись головним болем, безсонням, хронічною втомою, когнітивними порушеннями, епілептичними нападами, порушенням координації руху [4]. Гострий та тривалий стрес призводить до загибелі нейронів через активацію адренокортикального нейроендокринного ланцюга. При цьому можуть розвинутись серцево-судинні захворювання, нефропатії та інші патологічні стани. Також стрес призводить до підвищення парасимпатичної іннервації, що послаблює активність захисних процесів в шлунково-кишковому тракті і може призвести до утворення виразок, зниження функцій імунної системи [7, 1].

Інтенсивність сьогодення не дає можливості людині повністю уникнути стресів. Для збереження здоров’я необхідно мінімізувати їх виразність та кількість [8]. Для профілактики та лікування нервових захворювань і невротичних станів застосовують седативні засоби. Препарати цієї групи можуть чинити регулюючу дію на центральну нервову систему, посилюючи процес гальмування і пригнічуючи процес збудження [ 3, 9]. До таких засобів безрецептурного відпуску відносяться комбіновані препарати барбітуратів та рослинні препарати, зокрема корвалол та ново-пасит. Корвалол багатокомпонентний препарат седативної та спазмолітичної дії, який містить фенобарбітал, хімічно синтезований етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти та олію листків м’яти перцевої. Ново-пасит містить гвайфенезин (напівсинтетичний препарат, створений на основі гваяколу, отриманого з гваякового дерева) та екстракт лікарських трав з седативною дією [6].

Метою даної роботи було порівняльне дослідження седативної та стресопротекторної дії часто вживаних в Україні седативних засобів корвалолу та ново-паситу. Дослідити особливості поведінкових реакцій, зміни тріади Сельє у тварин при введені ново-паситу та корвалолу в умовах стресу.

**Матеріали та методи.** Заспокійливу та антистресову активність досліджуваних препаратів корвалол та ново-пасит проводили на білих безпородних щурах самцях масою 200-240 г, яких утримували в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні. Розподіл тварин по групах проводили методом випадкового вибору. Досліджувані препарати вводили профілактично внутрішньошлунково за 1 годину до початку експерименту. Корвалол таблетки, виробництва ПАТ «Фармак», уводили в дозі 4,4 мг/кг, ново-пасит таблетки, виробництва ТЕВА, – в дозі 72 мг/кг. Дози для щурів розраховували виходячи з дози для людини, використовуючи показники для визначення коефіцієнта видової стійкості [2]. Контрольним тваринам уводили воду. Дослідження проводили відповідно норм біоетики, опираючись на положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Вивчення седативної та антистресової дії лікарських засобів проводили в тесті «відкрите поле» для дослідження особливостей поведінки тварин, їх рухової активності, координації рухів та емоційність у вечірній час [2]. Кожного щура тестували 2 хвилини, реєструючи горизонтальну (кількість перетинів ліній квадратів) і вертикальну (кількість вертикальних стійок) рухову активність, дослідницьку активність (число заглядань у нірку), грумінг (число проявів), дефекацію та уринацію, як показники психоемоційного стану тварин.

Дослідження впливу таблеток корвалолу та ново-паситу на поведінкові реакції щурів у тесті відкрите поле проводили на 18 щурах, розподілених на 3 групи по 6 тварин в кожній: 1 – інтактний контроль, 2 – тварини які отримували корвалол, 3 – тварини, які отримували ново-пасит. Тест відтворювали тричі з інтервалом в 2 доби.

Відомо, що седативні засоби мають захисні властивості при стресі. Дослідження антистресової дії корвалолу та ново-паситу проводили на 24 щурах по 6 тварин в групі: 1 – інтактний контроль, 2 – група контрольної патології, 3 – тварини що на тлі стресу отримували корвалол, 4 – тварини, що на тлі стресу отримували ново-пасит. Стрес нервово-м’язового напруження у щурів відтворювали шляхом фіксації тварини на операційному столику на спині зафіксувавши кінцівки [2]. Іммобілізація тварин тривала 4 години кожного дня протягом 8 діб. Дослідження поведінкових реакцій щурів проводили через 2 години після іммобілізації на 7 добу. На 8 добу після дії стресового чинника досліджували вплив препаратів на тріаду Сельє – коефіцієнт маси наднирників та тимусу, який визначали як відсоток співідношення внутрішнього органу до загальної маси тварини, стан слизової оболонки шлунка. В крові визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт» Україна.

Для вивчення стану слизової оболонки шлунка вилучений орган промивали у фізіологічному розчині. В залежності від площі та виразності ушкоджень проводили градацію в балах: 0 – відсутність дефектів; 1 – від 1 до 3 невеликих виливів; 2 – більше 3 невеликих крововиливів; 1-3 середні крововиливи, або невеликі ерозії, 3 – наявність середніх ерозій діаметром 3-4 мм, або 1-2 крапкові виразки; 4 – більше 2 крапкових виразок, або 1-2 виразки діаметром більше 3 мм; 5 – від 3 і більше виразок, або проривні виразки.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Statistica 6.0». Використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) та критерій Ньюмена-Кейлса. Для даних, які не підлягають нормальному закону розподілу використовували критерії Крускала-Уолліса та Манна-Уїтні. Прийнятний рівень значущості р≤0,05.

**Результати та обговорення.**

Результати вивчення впливу седативних засобів корвалолу та ново-паситу на психоемоційний стан тварин представлені в таблиці 1.

Таблиця 1 – Порівняльне вивчення впливу корвалолу і ново-паситу на показники рухово-дослідницької активності та емоційної реактивності щурів у тесті «відкрите поле», (n=6),  *Me (LQ; UQ)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група | Інтактний контроль | Корвалол, 4,4 мг/кг | Ново-Пасит, 72 мг/кг |
| Кількість перетинань (квадратів) | 27,0 (21,0; 29,0) | 24,5 (12,0; 28,0) | 32,0 (20,0; 38,0) |
| Кількість вертикальних стійок | 2,5 (1,0; 4,0) | 5,0 (2,0; 6,0) | 3,5 (2,0; 7,0) |
| Кількість обстежених отворів | 2,5 (2,0; 4,0) | 2,5 (1,0; 4,0) | 2,0 (2,0; 3,0) |
| Кількість дефекацій | 1,5 (1,0; 3,0) | 1,5 (0,0; 2,0) | 1,5 (1,0; 2,0) |
| Кількість уринацій | 1,0 (0,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (0,0; 1,0) |
| Грумінг (кількість умивань) | 1,0 (1,0; 1,0) | 0,5 (0,0; 2,0) | 0,0 (0,0; 0,0)\* |

Примітка: \* – відхилення вірогідне щодо групи інтактного контролю (за допомогою критерію Крускала-Уолліса та Мана-Уїтні), р<0,05.

Тест «відкритого поля» показав, що досліджувані засоби в умовно-терапевтичних дозах суттєво не вплинули на рухову та дослідницьку активність щурів. Вірогідних змін не спостерігалось у поведінці щурів ні за кількістю перетинів, ні за кількістю вертикальних стійок. Кількість обстежень отворів, що характеризує дослідницьку активність, не відрізнялась статистично у всіх груп тварин. В умовах тесту «відкрите поле» основними мотиваціями активності тварин є протилежні природні потяги – дослідницька активність, та страх, що збільшує прояви тривожності. Дослідження показало відсутність пригнічуючого впливу седативних засобів корвалолу та ново-паситу на дослідницьку активність та інтенсивність локомоції. Досліджувані препарати не змінювали вірогідно інтенсивність дефекацій, але зменшували грумінг. При застосуванні корвалолу спостерігали тенденцію до зниження, ново-пасит знижував короткочасні вмивання вірогідно. На думку низки авторів, зниження грумінгу вказує на зниження розвитку стресу і тривожно-депресивних змін поведінки [11].

При повторних тестуваннях тварини звикають до арени «відкритого поля» і, як наслідок, зменшується локомоторна та дослідницька активність. В ідентичних 2 та 3 серіях експерименту вірогідних змін активностей не спостерігали.

В наступному експерименті, після 7 діб, коли кожного дня відтворювали для щурів умови стресу, досліджували стан ЦНС у тесті «відкрите поле» (табл. 2). З літературних джерел відомо, що стрес зменшує локомоторну та дослідницьку активність, мало впливає на кількість дефекацій, уринацій. Кількість епізодів грумінгу зростає [10, 5]. В нашому досліді у всіх тварин через 1 годину після іммобілізаційного стресу спостерігали вірогідне зниження горизонтальної рухової активності по відношенню до групи інтактного контролю, всі інші активності мали тенденцію до зниження, окрім дефекацій, уринацій та грумінгу.

Таблиця 2 – Порівняльне вивчення впливу корвалолу і ново-паситу на показники рухово-дослідницької активності та емоційної реактивності щурів у тесті «відкрите поле» в умовах стресу (n=6),  *Me (LQ; UQ)*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Інтактний контроль | Контрольна патологія | Корвалол, 4,4 мг/кг | Ново-Пасит, 72 мг/кг |
| Кількість перетинань (квадратів) | 20,0 (11,0; 27,0) | 4,0 (3,0; 6,0)\* | 6,5 (4,0; 10,0)\* | 3,0 (2,0; 4,0)\* |
| Кількість вертикальних стійок | 2,0 (1,0; 6,0) | 0,5 (0,0; 2,0) | 1,5 (0,0; 3,0) | 0,0 (0,0; 1,0) |
| Кількість обстежених отворів | 3,0 (2,0; 5,0) | 1,5 (0,0; 2,0) | 1,5 (0,0; 3,0) | 1,5 (1,0; 2,0) |
| Кількість дефекацій | 2,0 (2,0; 3,0) | 2,0 (0,0; 4,0) | 2,5 (1,0; 4,0) | 1,0 (0,0; 1,0) |
| Кількість уринацій | 0,0 (0,0; 0,0) | 0,5 (0,0; 1,0) | 0,0 (0,0; 1,0) | 0,0 (0,0; 0,0) |
| Грумінг (кількість умивань) | 0,0 (0,0; 1,0) | 0,0 (0,0; 0,0) | 0,0 (0,0; 0,0) | 0,0 (0,0; 0,0) |

Примітка: \* – відхилення вірогідне щодо групи інтактного контролю (за допомогою критерію Крускала-Уолліса та Мана-Уїтні), р<0,05.

З літературних джерел відомо, що від 5 до 14 доби стресу у щурів реєструється стадія резистентності, після чого настає стадія виснаження. У нашому експерименті на 8 добу одна тварина з групи контрольної патології загинула під час іммобілізації.

Після останньої дії стресогенного чинника проводили дослідження СОШ. У більшості тварин інтактного контролю слизова оболонка шлунка була нормального кольору, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень, з характерним рельєфом складок. Результати дослідження СОШ представлені у таблиці 3. У щурів на тлі стресу спостерігали гіперемію слизової оболонки шлунка, середнього розміру ерозії та крапкові виразки. Середній бал ушкодження СОШ був вірогідно вищий щодо групи щурів інтактного контролю. Препарати корвалол та ново-пасит зменшували прояви ушкодження шлунку на тлі стресу. В деяких тварин спостерігали гіперемію та дрібні ерозії, в більшості тварин шлунок був не ушкоджений. Сумарний бал ушкодження СОШ в групах, які отримували препарат, не носив вірогідного характеру щодо інтактного контролю.

Таблиця 3 –Вплив корвалолу та ново-паситу на слизову оболонку шлунка за умов стресу (n=6),  *Me (LQ; UQ)*

|  |  |
| --- | --- |
| Група | Бали |
| Інтактний контроль | 0,00 (0,00; 0,00) |
| Контрольна патологія | 0,75 (0,50; 1,00)\* |
| Корвалол, 4,4 мг/кг | 0,00 (0,00; 1,00) |
| Ново-пасит, 72 мг/кг | 0,25 (0,00; 0,50) |

Примітка: \* – відхилення вірогідне щодо групи інтактного контролю (за допомогою критерію Крускала-Уолліса та Мана-Уїтні), р<0,05.

Відомо, що стресовий чинник призводить до гіпертрофії наднирників та інволюції тимусу. Результати досліджень наведені в таблиці чотири.

Таблиця 4 – Вплив корвалолу та ново-паситу на коефіцієнти маси органів та рівень глюкози в крові за умов стресу, (n=6), М±м

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група | Коефіцієнт маси наднирників, % | Глюкоза, моль/л |
| Інтактний контроль | 0,025±0,001 | 4,18±0,26 |
| Контрольна патологія | 0,030±0,002\* | 4,76±0,51 |
| Корвалол, 4,4 мг/кг | 0,026±0,001\*\* | 4,18±0,19 |
| Ново-пасит, 72 мг/кг | 0,026±0,001\*\* | 4,50±0,32 |

Примітки: для статистичного аналізу результатів використовували однофакторний дисперсійний аналіз та критерій Ньюмена-Кейлса;

1. \* – відхилення вірогідне щодо групи інтактного контролю, р<0,05;

2. \*\* – відхилення вірогідне щодо групи контрольної патології, р<0,05.

В нашому експерименті, можливо, через вікові особливості тварин, вірогідних змін інволюції тимусу не спостерігали, але у щурів групи контрольної патології вірогідно щодо тварин інтактного контролю коефіцієнт маси наднирників зріс на 20%. В той же час корвалол та ново-пасит вірогідно знижували цей показник на 13%.

При стресі у тварин порушується енергетичний обмін, що також впливає на рівень глюкози у крові після іммобілізації. В нашому досліді вірогідної зміни глюкози не спостерігали, але в групах тварин, які отримували препарати середній рівень глюкози в крові був наближений до такого у тварин інтактного контролю.

Отримані результати вказують на те, що корвалол та ново-пасит в терапевтичній дозі при помірному стресі пригнічують прояви тривоги, зменшують прояви хронічного стресу, що має органопротекторну дію.

**Висновки.**

Аналізуючи поведінкові реакції щурів, результати отриманих досліджень можна зробити висновки про зв'язок між специфічною активність препаратів та їх дією на центральну нервову систему.

1. Седативні засоби корвалол і ново-пасит в тесті «відкрите поле» пригнічували емоційну складову і не впливали на локомоторну і дослідницьку активність.
2. При тривалому іммобілізаційному стресі карвалол і ново-пасит зменшували коефіцієнт маси наднирників, що вказує на стреспротекторну дію.
3. Корвалол та ново-пасит зменшували ураження слизової оболонки шлунку на тлі стресу.

**Перелік використаних джерел інформації.**

1. Голованова А. Фармакотерапевтичний ефект стресопротекторів у віковому аспекті / А. Голованова, Л. Киричек, Т. Єрмоленко, Ф. Гладких // Traektoria Nauki. Path of Sceince. – 2017. – Vol. 3, № 12. – Р. 5001-5013.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек.) / За редакцією О. В. Стефанова.- К.:“Авіцена”, 2001. – 528 с.
3. Ким В. Э., Степанова Э. Ф. Влияние комплексного фитоизвлечения и микрокапсул на ориентировочно-исследовательское и эмоциональное поведение крыс в тесте «открытое поле» // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2016. – №5 (226). Выпуск 33. – С. 149-152.
4. Кухтенко О. С., Галузінська Л. В. Дослідження седативної дії екстракту «Седостен» // Клінічна фармація. – 2019. – Т.23, №1. – С. 26-29.
5. Лук’янова Є. М. Вплив хронічного нітритного навантаження на морфофункціональний стан головного мозку щурів // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019. – Т.4, №6 (22). – С. 52-59.
6. Морохина С. Л., Аляутдин Д. А., Каперко Р. Н., и др. Нежелательные реакции при применении препаратов валерианы и корвалола: анализ спонтанных сообщений // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т.6, №4. – С. 162-173.
7. Немец В. В., Виноградова Е. П. Стресс и стратегии поведения // Национальный психологический журнал. – 2017. – №2 (26). – С. 59-72.
8. Савельєва О. В., Владимирова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №3 – С. 40-43.
9. Сермухамедова О. В., Гладух Е. В., Сакипова З. Б. Влияние фитокапсул на ориентировочное исследовательское и эмоциональное поведение крыс в тесте «открытое поле» // Вестник КазНМУ. – 2017. – №3. – С. 352-353.
10. Успенская К. И., Рыженко И. М., Файзуллин А. В., Мищенко О. Я. Влияние новой комплексной фитосубстанции на поведение крыс в тесте «открытое поле» // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2020 р. – Харків: НФаУ, 2020. – С. 170-171.
11. Шеверьова В.М. Вплив хронічного емоційного стресу на поведінку в тесті «відкрите поле» щурів із різним рівнем рухової активності // Фізіологічний журнал. – 2011. – Т.57, №1. – С. 94-105.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЕДАТИВНОГО И АНТИСТРЕССОВОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ НОВО-ПАССИТ И КОРВАЛОЛ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Ермоленко Т.И., Чорна Н.С., Братчук К.В.

Цель исследования ­­– сравнение седативного и стресспротекторного действия корвалола и ново-пассита.

Исследования проводили на 42 белых крысах самцах массой 200-240 г. Исследовали седативный эффект средств в тесте открытое поле. Исследованные средства вводили однократно, за час до проведения теста: корвалол в дозе 4,4 мг/кг, ново-пассит в дозе 72 мг/кг. Стресспротекторное действие изучали при воспроизведении иммобилизационного стресса в течение 4 часов 8 дней. Исследовали влияние лекарственных средств на психо-эмоциональное поведение в тесте «открытое поле», изменение триады Селье и уровень глюкозы в крови.

Исследование седативного действия средств показало, что под воздействием ново-пассита достоверно уменьшается у животных груминг по сравнению с группой контрольной патологии, что указывает на снижение тревожности.

При воздействии длительного иммобилизационного стресса корвалол и ново-пассит угнетают гипертрофию надпочечников и образование язв у животных.

Исследования показали, что ново-пассит оказывает более значимое седативное действие чем корвалол. Оба препарата уменьшают негативные проявления при стрессе.

**COMPARATIVE STUDY OF SEDATIVE AND ANTISTRESS EFFECTS OF NOVO-PASIT AND CORVALOL DRUGS IN THE EXPERIMENT**

Iermolenko T.I., Chorna N.S., Bratchuk K.V.

The aim of the study was to compare the sedative and stress-protective effects of corvalol and novo-pasit.

The study was performed on 42 white male rats weighing 200-240 g. The sedative effect of drugs in the "open field" test was investigated. Researched means were administered once, one hour before the test: corvalol at a dose of 4.4 mg / kg, novo-pasit at a dose of 72 mg / kg. The stress-protective effect was studied in the reproduction of immobilization stress for 4 hours and 8 days. In the study the effect of drugs on psycho-emotional behavior in the "open field" test, changes in the Selye triad and blood glucose levels were studied.

The study of the sedative effect of the drugs showed that under the action of novo-pasit probably decreases in animals grooming relative to control pathology group, which indicates to reduce anxiety.

Under the influence of prolonged immobilization stress corvalol and novo-passit suppressed hypertrophy adrenal glands and ulceration in animals.

The study showed that novo-pasit has a more significant sedative effect than corvalol. Both drugs reduce the negative effects of stress.