

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЗОКАРБА И ЛАДАСТЕНА ПО ИХ
ВЛИЯНИЮ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ**

Ивченко Е.В.¹, Бегашвили Э.Н.¹, Ветряков О.В.², Калтыгин М.В.¹, Фатеев И.В.¹,
Шубина А.А.¹, Егорова Н.А.¹

1) Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины Министерства обороны Российской Федерации, 195043, г. Санкт-Петербург,
улица Лесопарковая дом 4, o.v.vetryakov@mail.ru; 8-812-527-77-15

State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Department of Defense of
the Russian Federation, 195043, St. Petersburg, Lesoparkovaya st., 4, 8-812-527-77-15

2) Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова". 194044, г.
Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

Резюме: Исследован характер фармакологического взаимодействия мезокарба и
ладастена по влиянию на физическую работоспособность лабораторных животных.
Показано, что при совместном введении мезокарба в дозах от 1,0 до 4,0 мг/кг и ладастена
в дозах от 10,0 до 40,0 мг/кг отмечается развитие их аддитивного взаимодействия по
эффекту повышения физической работоспособности (тест трехкратного плавания с грузом
8 % от массы тела крысы), а при введении мезокарба в дозах 4,5–8 мг/кг и ладастена в
дозах 90–100 мг/кг – взаимодействие более чем аддитивное. Антагонистическое
взаимодействие прогнозируется при введении низких доз мезокарба и высоких доз
ладастена или высоких доз мезокарба и средних доз ладастена.

Ключевые слова: ладастен, мезокарб, фармакологическое взаимодействие,
физическая работоспособность, плавание с грузом.

THE RESEARCH OF MESOCARBUM AND LADASTEN INTERACTION BY THEIR INFLUENCE ON LABORATORY ANIMALS PHYSICAL WORKING CAPACITY

Ivchenko E.V.¹, Begashvili A.N.¹, Vetryakov O.V.², Kaltygin M.V.¹, Fateev I.V.¹,
Shubina A.A.¹, Egorova N.A.¹

The federal state budget military educational institution of higher education «Military medical academy n. a. S.M. Kirov». Russia, 194044, St. Petersburg, Academician Lebedev st., 6

Abstract: The nature of pharmacological interaction of mesocarbum and ladasten by their effect on physical working capacity of laboratory animals was studied. It was shown that following coadministration of mesocarbum in doses 4,5–8 mg/kg and ladasten in doses 90–100 mg/kg the development of additive interaction is observed according to an effect of an increase of physical working capacity (triple forced swim test with 8 % load). When mesocarbum was coadministered in doses 4,5–8 mg/kg with ladasten in doses 90–100 mg/kg the interaction by the type was more than additive. Antagonistic interaction is predicted following low doses of mesocarbum and high doses of ladasten or high doses of mesocarbum and average doses of ladasten.

Key words: ladasten, mesocarbum, pharmacological interaction, physical working capacity, forced swim test.

Введение. Мезокарб стимулирует норадренергические системы мозга, способствуя высвобождению норадреналина из стабильных депо, снижает активность моноаминоксидазы, в незначительной мере усиливает дофаминэргическую передачу [1, 2, 3]. Ладастен способен усиливать синтез дофамина de novo, за счет чего не развивается истощения нейрональных резервов катехоламинов [4]. Оба препарата используются для повышения психической и физической работоспособности у человека [5]. При этом накопленные на настоящее время знания об имеющихся механизмах психостимулирующих эффектов мезокарба и ладастена позволили предположить, что эти препараты при совместном введении способны оказать более выраженное положительное

влияние на показатели физической работоспособности, по сравнению с эффектом от использования данных веществ по отдельности. Так по данным литературы, лекарственное средство локсидан, содержащий в своём составе мезокарб и ладастен в соотношении 1:1, превышает по своей эффективности применение данных лекарственных веществ по отдельности [6]

Также нельзя исключить, что наблюдаемое в эксперименте усиление влияния изучаемой комбинации на физическую работоспособность животных по сравнению с отдельно введенными препаратами может быть обусловлено более выраженным психоактивирующим влиянием психостимулятора сиднокарба, достигнутым на фоне снижения содержания серотонина, характерного для действия ладастена [7]. При введении мышам комбинации сиднокарба (10,0 мг/кг) и ладастена (20,0 мг/кг) уровень их физической работоспособности в тесте «плавание с грузом 10 % от массы тела до полного утомления», который проводили через 1 ч после введения препаратов, увеличивался вдвое больше, чем при суммировании отдельных эффектов препаратов, также отмечали рост продолжительности сохранения стимулирующего эффекта [8]. Имеются данные, что ладастен и сиднокарб повышают результативность оперантной деятельности крыс в тесте Сидмана, причем по основному результирующему показателю (пропущенные удары током) ладастен оказался более эффективным, чем сиднокарб (примерно в 1,6 раза). Этот эффект проявляется на фоне утомления животных при введении препаратов в сопоставимых дозах (сиднокарб – 10,0 мг/кг, ладастен – 20,0 мг/кг при внутрижелудочном введении). Влияние сиднокарба проявляется в увеличении оперантной активности – увеличении количества оперантных движений, в то время как эффект ладастена за счет более эффективных и экономных действий при снижении их общего числа. Как сиднокарб, так и ладастен обеспечивают поддержание функционального напряжения симпатoadреналовой системы, хотя на фоне введения сиднокарба признаки ее истощения развиваются быстрее [9]. Однако результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению характера фармакологического взаимодействия препаратов по влиянию на физическую работоспособность, а также оценке влияния препаратов при введении в эффективных дозах, способствующих максимальному увеличению двигательной активности и физической работоспособности найти не удалось.

Цель. Исследовать характер фармакологического взаимодействия мезокарба и ладастена в диапазоне доз по их влиянию на физическую работоспособность лабораторных животных.

Материалы. Эксперименты проведены на беспородных белых крысах–самцах (860 крыс–самцов) массой 180–250 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Всех подопытных и контрольных животных отбирали из одного привоза и содержали на карантине в течение 14-ти дней. В исследовании на животных использовали субстанции мезокарба (АО «Усолье–Сибирский химфармзавод», Россия, ФС–001411 от 26.05.2016) и адамантилбромфениламина («Эррегиере С.п.А», Италия, ЛСР–009264/08 от 21.11.2008).

Методы. Эксперименты по исследованию влияния фармакологических средств на физическую работоспособность крыс в тесте «плавание с грузом» проводили в лабораторных условиях при температуре воздуха 20–24°C, относительной влажности 50-80 %. Нагрузку плаванием осуществляли в бассейнах из оргстекла размером 20×20×60 см (Д×Ш×В) с глубиной слоя воды 50 см. Крысы плавали отдельно, каждая в отдельном сосуде. Тестирование выполняли с 9:00 до 13:00 часов дня. Температуру воды при проведении теста «плавание с грузом» поддерживали постоянной, на уровне 24–26°C. Отягощение грузом было постоянным и составляло 8 % от массы тела животного. В качестве груза использовали свинцовые шарики, крепление груза осуществляли при помощи резинок, которые фиксировали в области корня хвоста. В качестве критериев утомления (отказа) принимали: погружение животного на дно цилиндра и прекращение двигательной активности на срок более 10 с; невозможность достичь поверхности воды при попытках всплыть в течение 60 с; нарушение координации движения и потеря пространственного ориентирования (вращение вокруг своей оси, «заваливание на бок», пускание пузырей). Оценку эффективности препаратов проводили при многократном выполнении теста «плавание с грузом» по следующей схеме: фоновое тестирование (Т0) – введение вещества – перерыв 60 минут – заплыв 1 (Т1) – заплыв 2 (Т2) – заплыв 3 (Т3). Анализ данных полученных в 1-м заплыве позволяет оценить влияния веществ в условиях лёгкой степени утомления животных, во 2-м заплыве – в условиях выраженного утомления; в 3-м заплыве – в условиях умеренного утомления. Сравнение проводили с данными фонового тестирования (Т0) и результатами контрольной группы. Перед проведением исходного тестирования в течение 3-х дней проводили обучение животных плаванию с грузом 8 % от массы тела до утомления. Выбраковку животных проводили по следующим критериям: отказ животного от выполнения плавательной нагрузки; длительность плавания менее 180 с, либо более 420 с в период обучения.

Экспериментальную оценку взаимодействия фармакологических препаратов проводили при построении общей линейной модели со смешанными эффектами методом максимального правдоподобия [10, 11]. Фиксированными эффектами были дозы препаратов в виде ортогональных полиномов второго порядка и номер заплыва, закодированный в виде упорядоченного фактора [12]. Случайным эффектом был номер крысы, откликом – продолжительность плавания (ПП) в 1-ом, 2-ом и 3-ем заплывах. Селекцию оптимального набора предикторов модели выполняли с помощью процедуры пошагового исключения предикторов. Критерием оптимальности модели служило минимальное значение информационного критерия Akaike [13].

При изучении взаимодействия препаратов мезокарб вводили в дозах 2,5 мг/кг, 5,0 мг/кг и 7,5 мг/кг. Ладастен вводили в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 75 мг/кг (таблица 1). Препараты перед введением растворяли в Tween 80 с добавлением небольшого количества воды и вводили внутривенно через металлический зонд. Животным контрольной группы аналогичным образом вводили в том же объеме растворитель.

Таблица 1 – Экспериментальные группы и дозы препаратов при исследовании взаимодействия мезокарба и ладастена по их эффекту на ФР

Препарат / доза (мг/кг)	Ладастен, 0,0	Ладастен, 25,0	Ладастен, 50,0	Ладастен, 75,0
Мезокарб, 0,0	+	+	+	+
Мезокарб, 2,5	+	+	+	+
Мезокарб, 5,0	+	+	+	+
Мезокарб, 7,5	+	+	+	+

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0. Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий с помощью критерия Барлетта. В случае соответствия распределения данных нормальному закону и гомогенности дисперсий статистическую значимость различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Стьюденту–Ньюмену–Кейлсу. В остальных случаях использовали анализ по Крускалу–Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Стьюденту–Ньюмену–Кейлсу или Даннета [14, 15]. Описание данных для случаев нормального распределения произведено с помощью средних арифметических и стандартного отклонения, в остальных – приведены медианы, 25 и 75 квартили. Критический уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Результаты, полученные в тесте «плавания с грузом» при трёхкратном предъявлении физической нагрузки, представлены в таблице 2.

При анализе данных первого заплыва показано, что введение ладастена в дозе 50,0 мг/кг сопровождалось увеличением продолжительности плавания на 31,5 %, а введение мезокарба в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг – на 29 % по сравнению с контролем.

Таблица 2 – Влияние однократного введения ладастена и мезокарба на продолжительность плавания крыс (с) в тесте «плавание с грузом», (M±m, n=10)

Вещество – доза (мг/кг)	Фоновый заплыв (до приёма)	1 заплыв	2 заплыв	3 заплыв
Контроль	310±67	230±49	95±7	190±32
Л–25	311±45	303±43	116±13	259±35
Л–50	312±54	342±79*	123±24	288±64*
Л–75	309±58	302±61	127±27	266±81
М–2,5	314±61	325±73	129±32	268±80
М–5	307±49	336±71*	128±37	308±57*
М–7,5	313±58	335±62*	138±30	322±53*
Л–25+М–2,5	304±66	342±63*	131±32	283±61*
Л–25+М–5	310±50	344±68*	120±20	282±60*
Л–25+М–7,5	302±63	325±82*	128±46	289±68*
Л–50+М–2,5	311±56	339±72*	123±27	282±46*
Л–50+М–5	315±52	349±71*	136±42	316±79*
Л–50+М–7,5	307±61	304±88	118±32	282±80*
Л–75+М–2,5	307±56	357±32*	133±39	313±32*
Л–75+М–5	315±68	327±93	116±36	306±59*
Л–75+М–7,5	307±62	317±40	138±40	303±73*

Примечания:
 1. – Л – ладастен;
 2. – М – мезокарб;
 3. – * – различия с контрольной группой значимы, p<0,05.

Увеличение продолжительности плавания по сравнению с контролем отмечали для всех комбинаций, за исключением «ладастен 75,0+мезокарб 5,0» и «ладастен 75,0+мезокарб 7,5».

Значения регрессионных коэффициентов предикторных переменных, вошедших в модели, представлены в таблицах 3–6. При построении регрессионной модели показано, что наибольшее увеличение физической работоспособности проявляется при введении мезокарба в низкой (2,5 мг/кг) и средней (5,0 мг/кг) дозах (таблицы 2–3).

Таблица 3 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам продолжительности плавания (1 заплыв)

Переменная	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	323	5	61,60	< 0,0001
Ладастен (ЛЭ)	89	66	1,34	0,1836
Ладастен (КвЭ)	-94	66	-1,41	0,1611
Мезокарб (ЛЭ)	109	66	1,63	0,1041
Мезокарб (КвЭ)	-207	66	-3,12	0,0021

Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (ЛЭ)	-2230	840	-2,65	0,0088
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (ЛЭ)	1685	840	2,01	0,0467
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (КвЭ)	485	840	0,58	0,5644
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (КвЭ)	-611	840	-0,73	0,4681
Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=323 + 89*a - 94*a^2 + 109*b - 207*b^2 - 2230*ab + 1685*a^2b + 485ab^2 - 611*a^2b^2$ (y – ПП животного; a – доза ладастена в мг/кг; b – доза мезокарба в мг/кг).				

Таблица 4 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам относительных значений (процент изменения по сравнению с фоном) продолжительности плавания (1 заплыв)

Переменная	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	1,06	0,017	62,15	< 0,0001
Ладастен (ЛЭ)	0,34	0,216	1,57	0,1183
Ладастен (КвЭ)	-0,28	0,216	-1,31	0,1913
Мезокарб (ЛЭ)	0,36	0,216	1,66	0,0994
Мезокарб (КвЭ)	-0,61	0,216	-2,82	0,0055
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (ЛЭ)	-6,01	2,738	-2,20	0,0296
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (ЛЭ)	4,36	2,738	1,59	0,1138
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (КвЭ)	1,39	2,738	0,51	0,6122
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (КвЭ)	-1,61	2,738	-0,59	0,5569
Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=1,06 + 0,34*a - 0,28*a^2 + 0,36*b - 0,61*b^2 - 6,01*ab + 4,36*a^2b + 1,39*ab^2 - 1,61*a^2b^2$ (y – ПП животного; a – доза ладастена в мг/кг; b – доза мезокарба в мг/кг).				

Введение как ладастена, так и мезокарба не сопровождалось быстрым восстановлением физической работоспособности животных, о чём свидетельствует отсутствие значимых изменений продолжительности плавания во втором заплыве. Отмечали тенденцию к повышению времени плавания при увеличении дозы мезокарба.

Это подтверждалось при анализе относительных значений продолжительности плавания (таблица 2).

Таблица 5 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам продолжительности плавания (2 заплыв)

Переменная	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	125	3	49,52	< 0,0001
Мезокарб (ЛЭ)	61	32	1,90	0,059
Мезокарб (КвЭ)	-26	32	-0,83	0,408

Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=125 + 61*b - 26*b^2$ (y – ПП животного; b – доза мезокарба в мг/кг).

Таблица 6 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам относительных значений (процент изменения по сравнению с фоном) продолжительности плавания (2 заплыв)

Переменная	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	0,42	0,010	38,83	< 0,0001
Мезокарб (ЛЭ)	0,27	0,135	2,02	0,045
Мезокарб (КвЭ)	-0,02	0,135	-0,12	0,906

Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=0,42 + 0,27*b - 0,02*b^2$ (y – ПП животного; b – доза мезокарба в мг/кг).

При анализе данных третьего заплыва (влияние на восстановление ФР) отмечали, что введение мезокарба в дозах 5,0 и 7,5 мг/кг приводит к повышению ПП на 43,2% и 49,7 % соответственно, по сравнению с данными контрольной группы. При введении ладастена в дозе 50,0 мг/кг регистрировали увеличение ПП в третьем заплыве (таблица 7). Уменьшение и увеличение дозы не оказывало значимого влияния на ПП животных по сравнению с контролем (таблицы 8–9).

Таблица 7 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам продолжительности плавания (3 заплыв)

Переменная	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	284	5	56,58	< 0,0001
Ладастен (ЛЭ)	144	63	2,27	0,0247
Ладастен (КвЭ)	-21	63	-0,34	0,7368
Мезокарб (ЛЭ)	235	63	3,70	0,0003
Мезокарб (КвЭ)	-110	63	-1,74	0,0837
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (ЛЭ)	-2247	802	-2,80	0,0057
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (ЛЭ)	2034	802	2,54	0,0122
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (КвЭ)	121	802	0,15	0,8805
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (КвЭ)	-488	802	-0,61	0,5437

Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=284 + 144*a - 21*a^2 + 235*b - 110*b^2 - 2247*ab + 2034*a^2b + 121*ab^2 - 488*a^2b^2$ (y – ПП животного; a – доза ладастена в мг/кг; b – доза мезокарба в мг/кг).

В третьем заплыве регистрировали увеличение продолжительности плавания во всех вариантах совместного применения ладастена и мезокарба по сравнению с контролем (таблица 8).

Построение регрессионной модели позволило оценить наиболее эффективные сочетания ладастена и мезокарба (рисунки 1–3). По результатам анализа данных первого заплыва наиболее эффективно введение мезокарба в диапазоне доз от 4,0 до 7,0 мг/кг (рисунок 5).

Аналогичное увеличение физической работоспособности животных регистрировали при добавлении к мезокарбу ладастена в диапазоне доз от 40,0 до 60,0 мг/кг и снижении дозы мезокарба до 2,0 мг/кг. Увеличение дозы ладастена, как и увеличение дозы мезокарба (более 6,0 мг/кг), снижает эффективность комбинации.

Таблица 8 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам относительных значений (процент изменения по сравнению с фоном) продолжительности плавания (3 заплыв)

Переменная	Коэффициенты	Станд. ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	0,93	0,017	55,94	< 0,0001
Ладастен (ЛЭ)	0,45	0,211	2,14	0,0247
Ладастен (КвЭ)	-0,09	0,211	-0,45	0,7368
Мезокарб (ЛЭ)	0,71	0,211	3,41	0,0003
Мезокарб (КвЭ)	-0,35	0,211	-1,68	0,0837
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (ЛЭ)	-7,05	2,669	-2,64	0,0057
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (ЛЭ)	5,86	2,669	2,20	0,0122
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (КвЭ)	-1,10	2,669	-0,41	0,8805
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (КвЭ)	-0,23	2,669	0,09	0,5437

Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=0,93 + 0,45*a - 0,09*a^2 + 0,71*b - 0,35*b^2 - 7,05*ab + 5,86*a^2b - 1,10*ab^2 - 0,23*a^2b^2$ (y – ПП животного; a – доза ладастена в мг/кг; b – доза мезокарба в мг/кг).

При анализе данных третьего заплыва наблюдали иную картину взаимодействия (рисунок 6). Наибольшие значения продолжительности плавания следует ожидать при введении мезокарба в диапазоне доз от 5,5 до 8,0 мг/кг и ладастена в дозе 100,0 мг/кг (соотношение 1:18 – 1:12,5) Чуть менее выраженное увеличение ФР прогнозируется:

– при введении мезокарба в высоких дозах (6,0 – 10,0 мг/кг) и ладастена в низких дозах (до 10,0 мг/кг);

– при введении мезокарба в средних дозах (3,0–8,0 мг/кг) и ладастена в высоких дозах (60,0–100,0 мг/кг).

Таблица 9 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам продолжительности плавания (сумма 3-х заплывов)

Переменная	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	518,4	34,5	15,0	< 0,0001
Ладастен (ЛЭ)	8,5	2,21	2,21	0,0001
Ладастен (КвЭ)	-0,08	0,02	-2,82	0,0053
Мезокарб (ЛЭ)	84	22,2	3,82	0,0002
Мезокарб (КвЭ)	-6,4	2,8	-2,265	0,0249
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (ЛЭ)	-2,6	1,4	-1,83	0,0681
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (ЛЭ)	0,03	0,01	1,44	0,1509
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (КвЭ)	0,14	0,18	0,77	0,4412
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (КвЭ)	-0,001	0,002	-0,63	0,5297

Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=518,4 + 8,5*a - 0,08*a^2 + 84*b - 6,4*b^2 - 2,6*ab + 0,03*a^2b + 0,14*ab^2 - 0,001*a^2b^2$ (y – ПП животного; a – доза ладастена в мг/кг; b – доза мезокарба в мг/кг).

Таблица 10 – Коэффициенты модели при применении ладастена и мезокарба по результатам продолжительности плавания (сумма 3-х заплывов)

Переменная	Коэффициенты	Стандартная ошибка	t-value	p-значение
Свободный член	518,4	34,5	15,0	< 0,0001
Ладастен (ЛЭ)	8,5	2,21	2,21	0,0001
Ладастен (КвЭ)	-0,08	0,02	-2,82	0,0053
Мезокарб (ЛЭ)	84	22,2	3,82	0,0002
Мезокарб (КвЭ)	-6,4	2,8	-2,265	0,0249
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (ЛЭ)	-2,6	1,4	-1,83	0,0681
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (ЛЭ)	0,03	0,01	1,44	0,1509
Взаимодействие ладастен (ЛЭ) и мезокарб (КвЭ)	0,14	0,18	0,77	0,4412
Взаимодействие ладастен (КвЭ) и мезокарб (КвЭ)	-0,001	0,002	-0,63	0,5297

Примечания: Дозы ладастена и мезокарба были закодированы в виде ортогональных полиномов второго порядка; ЛЭ – линейный эффект; КвЭ – квадратичный эффект; уравнение регрессии: $y=518,4 + 8,5*a - 0,08*a^2 + 84*b - 6,4*b^2 - 2,6*ab + 0,03*a^2b + 0,14*ab^2 - 0,001*a^2b^2$ (y – ПП животного; a – доза ладастена в мг/кг; b – доза мезокарба в мг/кг).

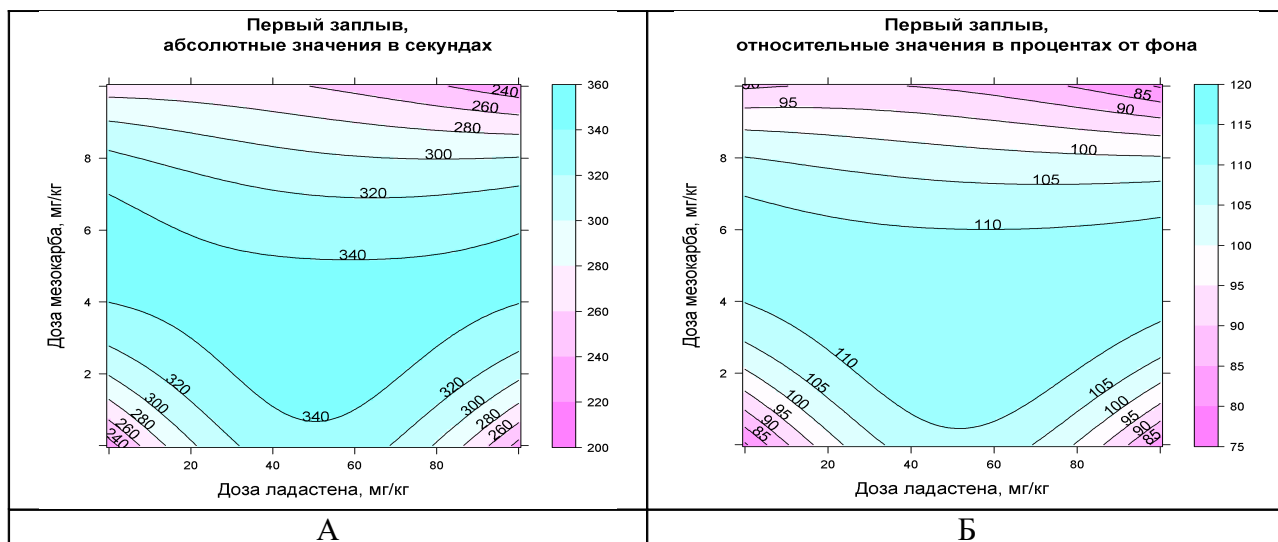


Рисунок 1 – Изменение продолжительности плавания (абсолютные значения – А и в процентах от фона – Б) крыс в первом заплыве при совместном введении ладастена и мезокарба по результатам проведения множественного линейного регрессионного анализа

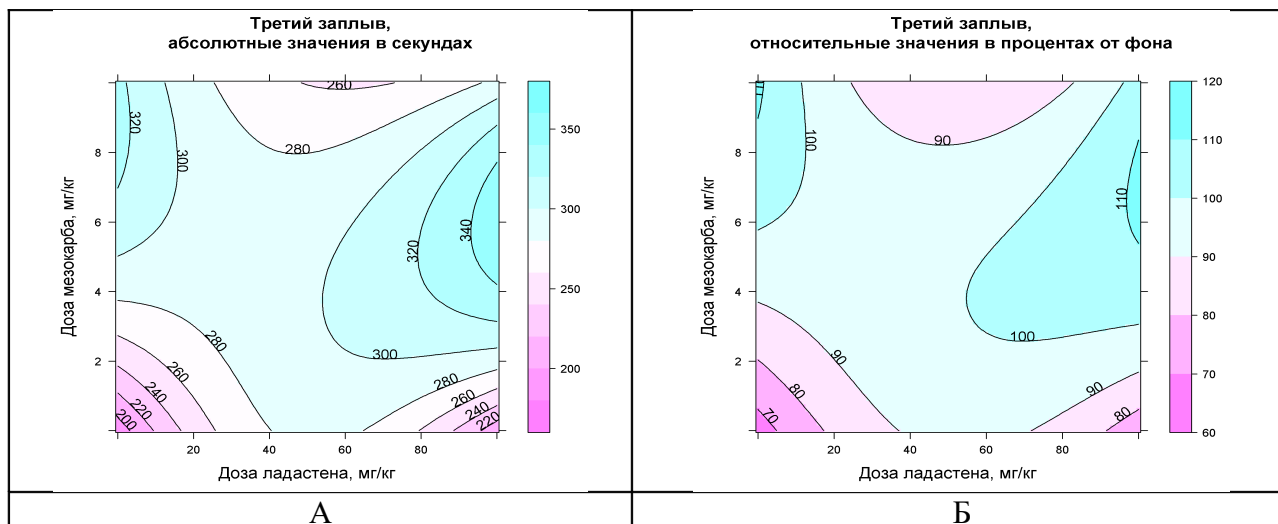
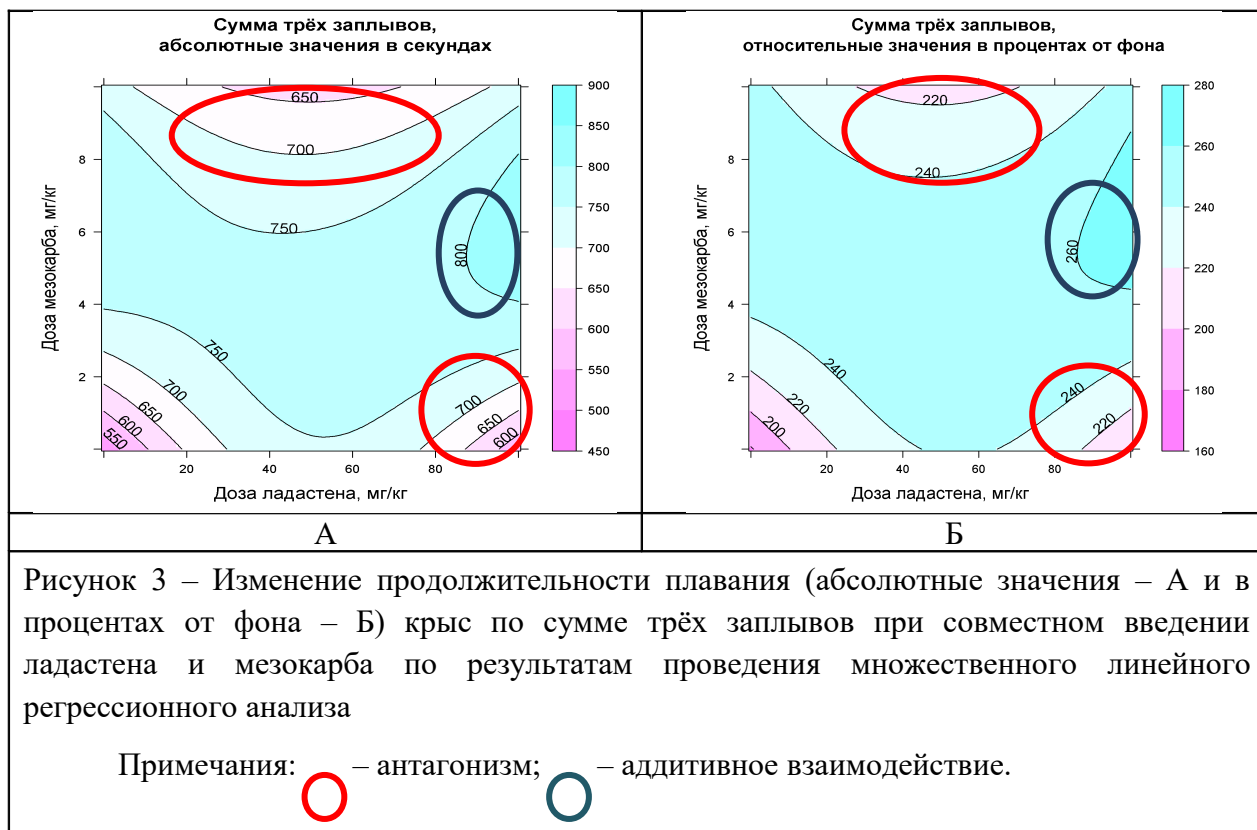


Рисунок 2 – Изменение продолжительности плавания (абсолютные значения – А и в процентах от фона – Б) крыс в третьем заплыве при совместном введении ладастена и мезокарба по результатам проведения множественного линейного регрессионного анализа

Анализ данных по сумме трёх заплывов показал, что наибольшее повышение продолжительности плавания прогнозируется при введении мезокарба в среднем диапазоне доз (от 4,5 до 8,0 мг/кг) и ладастена в высоких дозах (от 90,0 до 100,0 мг/кг).



Наименьшая эффективность прогнозируется при введении мезокарба в низких дозах (до 2,0–3,0 мг/кг) и ладастена в низких (до 40,0 мг/кг) или высоких дозах (более 70,0 мг/кг), а также при введении мезокарба в высоких дозах (8,0–10,0 мг/кг) и ладастена в средних дозах (от 20,0 до 80,0 мг/кг). Графические данные свидетельствуют об изменении характера взаимодействия ладастена и мезокарба в зависимости от их дозового состава в комбинации.

Аддитивный эффект прогнозируется при совместном введении ладастена и мезокарба в низких дозах, более чем аддитивный эффект прогнозируется и при совместном введении мезокарба в средних дозах и ладастена в высоких дозах. Антагонистическое взаимодействие прогнозируется при введении низких доз мезокарба и высоких доз ладастена или высоких доз мезокарба и средних доз ладастена.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

- однократное введение мезокарба в моноварианте в диапазоне доз от 4,0 до 10,0 мг/кг приводит к повышению физической работоспособности животных;
- однократное введение ладастена в моноварианте в диапазоне доз от 40,0 до 60,0 мг/кг приводит к повышению физической работоспособности животных;
- при совместном введении мезокарба в дозах от 8,0 до 10,0 мг/кг и ладастена от 20,0 до 80,0 мг/кг или низких дозах мезокарба от 1,0 до 2,0 мг/кг и высоких доз ладастена

от 90,0 до 100,0 мг/кг прогнозируется развитие антагонизма по эффекту повышения физической работоспособности;

– при совместном введении мезокарба в дозах от 4,5 до 8 мг/кг и ладастена от 90,0 до 100,0 мг/кг или низких дозах мезокарба от 1,0 до 4,0 мг/кг и ладастена от 10,0 до 40,0 мг/кг прогнозируется развитие аддитивного взаимодействия по эффекту повышения физической работоспособности.

Литература

1. Gainetdinov R.R., Sotnikova T.D., Grekhova T.V., Rayevsky K.S. Effects of a psychostimulant drug sydnocarb on rat brain dopaminergic transmission in vivo // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 340, № 1. – P. 53–58.
2. [Gruner J.A.](#), [Mathiasen J.R.](#), [Flood D.G.](#), [Gasiior M.](#) Characterization of pharmacological and wake-promoting properties of the dopaminergic stimulant sydnocarb in rats // [J. Pharmacol. Exp. Ther.](#) – 2011. – Vol. 337, № 2. – P. 380–390.
3. Witkin J. M., Savtchenko N., Mashkovsky M. [et al.]. Behavioral, Toxic, and Neurochemical Effects of Sydnocarb, a Novel Psychomotor Stimulant: Comparisons with Methamphetamine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 288, № 3. – P. 1298–1310.
4. Зимин И.А., Абаимов Д.А., Будыгин Е.А. и др. Участие дофамин- и серотонинергических систем мозга в реализации психофармакологических эффектов ладастена и сиднокарба // *Эксп. клин. фармакол.* – 2010. – Т. 73, № 2. – С. 2–5.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., "Медицина" – 1993. – С. 143–150.
6. Психостимулирующее средство: патент на изобретение / Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Воронина Т.А. [и др.] // *Бюллетень изобретений.* – 2005.– № 28. – Патент РФ 2261709.
7. Андыржанова Э.Э., Сарансаари Р., Риитамаа Э. [и др.] Внеклеточное содержание нейроактивных аминокислот в неостриатуме крыс при действии психостимуляторов (микродиализное исследование) // *Эксп. клин. фармакол.* – 2002. – Т. 65, № 4. – С. 7–13.

8. Левина М.Н., Бадыштов Б.А., Яркова М.А. Сравнительное изучение влияния ладастена, сиднокраба и их комбинации на физическую работоспособность // Эксп. и клин. фармакол. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 68–70.
9. Морозов И.С., Ефимова Л.П., Саленко Ю.А. Влияние бромантана и сиднокарба на эффективность длительной оперантной деятельности и ее вегетативные корреляты у крыс // Эксп. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 11-15.
10. Demidenko, E. Mixed models :theory and applications with R / E. Demidenko. — Second [edition]. — New Jersey: Wiley, 2013. — 717 p.
11. Pinheiro J. Linear and Nonlinear Mixed Effects Models: R–package, version 3.1–128. J. Pinheiro, D. Bates, D. Sarkar and R Core Team [Электронный ресурс], 2016. – nlme URL: <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>>.
12. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical / R Core Team, Vienna, 2016. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.R-project.org/>.
13. Venables and W.N. Modern Applied Statistics with S / W.N. Venables and, B.D. Ripley // Fourth edition Springer. – 2002. – 495 p.
14. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Л.: Медгиз, 1963. – 152 с.
15. Гланс С. Медико-биологическая статистика / С. Гланс. – М.: «Практика», 1998. – 459 с.