

УДК 615.065: 615.015: 615:017

А. Л. Загайко, Д. В. Литкін

Національний фармацевтичний університет

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЙОХІМБІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПРОЦЕСИ РОСТУ ТА РОЗВИТКУ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ТА ВІКУ ЯК ОКРЕМОГО АСПЕКТУ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ

Йохімбін гідрохлорид входить як до складу препаратів, так і є розповсюдженим компонентом біологічно активних добавок (БАД), які вживаються спортсменами для покращення результатів та фізичної форми. Ці БАДи вживаються спортсменами незалежно від віку та статі, а їх курс застосування є досить тривалим. У такому режимі застосування цей препарат може викликати не тільки розповсюджені побічні ефекти (тахікардію, збільшення АТ, тремор, головний біль та ін.) через дію на симпатoadреналову систему, а й чинити певний негативний вплив на інші регуляторні системи організму, зокрема на гіпоталамо-гіпофізарну систему (секреція соматотропіну). Для відтворення такого режиму застосування йохімбіну на модельних тваринах щурам різного віку та статі внутрішньошлунково в дозі 0,34 мг/кг впродовж 21-єї доби вводили йохімбін гідрохлорид. Для об'єктивної оцінки впливу препарату на процеси росту та розвитку досліджували динаміку маси тіла тварин та вміст соматотропіну в сироватці їх крові. Отримані дані вказують на те, що застосування йохімбіну гідрохлориду зменшувало динаміку набору маси тіла та рівень сироваткового соматотропіну у щурів. Найбільш виражено ці процеси спостерігалися у тварин допубертатного віку. Отримані дані дозволяють спрогнозувати ймовірну шкоду для молодих спортсменів, які вживають йохімбін, та обґрунтувати обмеження щодо застосування лікарських засобів та БАДів з йохімбіну гідрохлоридом у певних вікових груп споживачів.

Ключові слова: йохімбін гідрохлорид; соматотропін; маса тіла

### ВСТУП

$\alpha_2$ -Адренергічна стимуляція посідає значне місце в перебігу багатьох фізіологічних процесів організму людини. Окрім своїх загальних фізіологічних ефектів (зниження АТ, зменшення секреції інсуліну, стимуляція агрегації тромбоцитів, гальмування ліполізу та ін.),  $\alpha_2$ -адренергічна передача задіяна в регуляції багатьох нейрогуморальних процесах, у тому числі в роботі гіпоталамо-гіпофізарної системи, зокрема секреції соматотропіну (GH) [1, 8].

Стимуляція  $\alpha_2$ -адренергічної системи вважається опосередкованим шляхом вивільнення GH через вплив на активність соматотропін-релізінг-фактору, а  $\beta_2$ -адренергічна стимуляція, навпаки, пригнічує секрецію соматотропіну (рис. 1) [17].

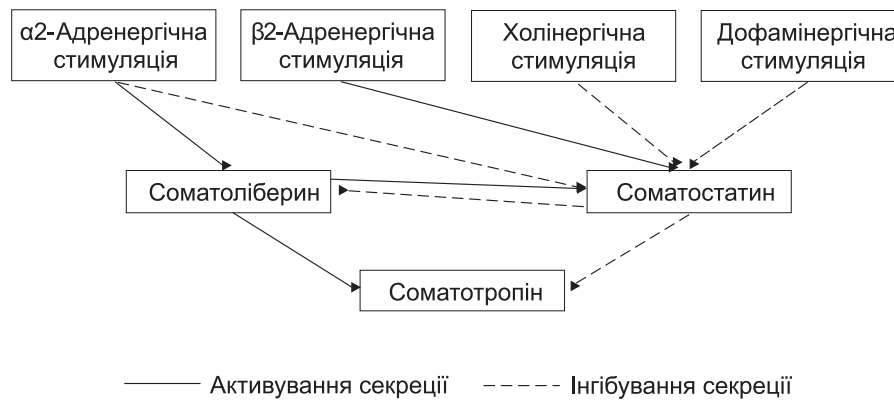
Експериментально було доведено, що фармакологічні препарати, які впливають на різні види адренергічної регуляції, здатні також відповідно впливати на механізми вивільнення соматотропіну. Так, було клінічно встановлено, що  $\beta$ -адреноблокатори пропранолол та метопролол збільшували секрецію GH, а не-

селективний  $\alpha$ -адреноблокатор фентоламін – зменшував. У той же час фармакологічна стимуляція  $\alpha$ -адренорецепторів також збільшувала вміст гормону росту [12].

Йохімбін гідрохлорид – селективний блокатор  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Він спроможний посилювати передачу нервового імпульсу в нейронах симпатичної нервової системи та сприяти вивільненню норадреналіну з нервових закінчень і впливати на зворотній захват медіаторів, що чинить симпатоміметичну дію [2].

У сучасній клінічній практиці йохімбіну гідрохлорид використовується, в першу чергу, як коректор еректильної дисфункції, рідше для лікування нетримання сечі та в комплексній терапії випадків клімаксу у чоловіків. Йохімбіну гідрохлорид блокує переважно  $\alpha_2$ -адренорецептори гладенької мускулатури периферійних артерій малого тазу, а у великих дозах може впливати також на постсинаптичні вазоконстрикторні  $\alpha_2$ -адренорецептори гладкої мускулатури кавернозних тіл [3].

Використання йохімбіну не обмежено урологією – його також застосовують у кардіології для лікування



**Рис. 1.** Модуляція секреції соматотропного гормону з боку нейротрансмітерів ЦНС

рефрактерної ортостатичної артеріальної гіпотензії нейрогенного типу. У дозі 6 мг на добу він здатен блокувати пресинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори судинорухового центру та спричиняти стійке помірне підвищення системного артеріального тиску (клас доказовості III) [6].

В останні роки йохімбін став перспективною субстанцією в галузі спортивного харчування завдяки його ліполітичній дії. Механізм цього процесу пов'язаний з опосередкованою індукцією секреції катехоламінів, які при взаємодії з  $\beta$ -адренорецепторами жирової тканини активують ліполіз, а при взаємодії з  $\alpha$ -адренорецепторами, навпаки, зупиняють його. На відміну від інших ліполітичних препаратів, механізм дії яких пов'язаний тільки з впливом на симпатoadреналову систему шляхом стимулювання вивільнення адреналіну та норадреналіну, йохімбін блокує  $\alpha$ -адренорецептори адипоцитів, тим самим перешкоджаючи зв'язуванню медіаторів з ними, викликаючи стійку ліполітичну дію. Також йохімбін посилює кровообіг жирової тканини та прискорює транспорт жирних кислот [15].

Крім того, йохімбін здатен покращувати рухову активність, стимулювати центральну нервову систему, збільшувати концентрацію та мотивацію спортсменів, підсилувати їх когнітивні функції.

У крупному клінічному дослідженні йохімбіну гідрохлориду в якості біологічно активної добавки у професійних футбольних гравців було показано, що застосування препарату у дозі 20 мг на добу впродовж 21-го дня викликало вірогідне зменшення товщини шкірно-жирової складки у порівнянні зі спортсменами, які отримували плацебо, при однакових фізичних тренуваннях та харчуванні. До того ж у футбольних гравців, які приймали йохімбін, покращувалися спортивні результати та зростала спортивна мотивація [15].

Завдяки вищезазначеним якостям йохімбіну його широко використовують спортсмени різних видів спорту задля підвищення своїх результатів, щоб привести себе у форму перед змаганнями та ін. Однак слід зазначити, що йохімбін, як усі альфа-адренергічні препарати, може впливати ще на одну важливу систему

організму – гіпоталамо-гіпофізарну, пригнічуючи соматотропін-релізінг-фактор і, як наслідок, зменшуючи секрецію соматотропіну.

Вперше механізми  $\alpha_2$ -адренергічної регуляції секреції гормону росту та вплив йохімбіну на ці механізми були досліджені на кроликах. Результати експерименту показали, що  $\alpha_2$ -адренергічна блокада йохімбіном викликає пригнічення вивільнення соматотропін-релізінг-фактора гіпоталамусу і підвищення секреції ендогенного соматостатину, тим самим пригнічуючи секрецію соматотропного гормону [14].

Подальші дослідження на здорових добровольцях показали, що йохімбін у дозі 30 мг був здатен опосередковано зменшувати секрецію соматотропіну шляхом пригнічення соматоліберину, він також інгібував секрецію GH опосередковано дією клонідину ( $\alpha_2$ -адреноміметик). Прямого впливу на секрецію соматотропного гормону йохімбіну гідрохлорид не проявляв [11].

Розглядаючи цю побічну дію йохімбіну у рамках спортивної фармакології, можна спрогнозувати, що ці процеси, ймовірно, не мають істотно впливати на конституцію спортсменів віком понад 25 років. Але для молодих людей в період росту м'язів та кісток та при активному наборі маси тіла в підлітковому віці прийняття йохімбіну гідрохлориду може бути потенційно шкідливим. На жаль, довгострокових клінічних досліджень впливу йохімбіну гідрохлориду на процеси росту у підлітків та молодих людей не проводили, але вищезазначена інформація теоретично обґрунтовує необхідність відмови від біодобавок з йохімбіну гідрохлоридом у спортсменів-юніорів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У даному експериментальному дослідженні вивчали аспекти безпеки застосування йохімбіну гідрохлориду у тварин різного віку шляхом оцінки його впливу на динаміку набору маси тіла та рівень соматотропного гормону в сироватці крові у щурів. Як тест-зразок використовували таблетки «Йохімбіну гідрохлорид» 5 мг, № 50 (ФК «Здоров'я», Україна, № UA/3714/01/01 від 07.07.2015 р. до 07.07.2020 р.).

Таблиця 1

**ЕКСПОЗИЦІЯ ПОДЛУ ЩУРІВ НА  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ГРУПИ (n=10)**

Умовне позначення експериментальної групи	Стать	Вік
Тварини, які отримували йохімбіну г/х		
M1m	самці	1 місяць
F1m	самиці	
M3m	самці	3 місяці
F3m	самиці	
Інтактні тварини		
M1m-0	самці	1 місяць
F1m-0	самиці	
M3m-0	самці	3 місяці
F3m-0	самиці	

В інструкціях до спортивних функціональних харчових продуктів, які містять йохімбіну гідрохлорид, частіше за все рекомендується застосовувати по 6 мг на добу середнім курсом 3 тижні для дорослого чоловіка. Для моделювання ситуації, коли йохімбіну г/х застосовують як ліполітичний засіб, тваринам препарат вводили перорально у дозі 0,34 мг/кг на добу впродовж 21-го дня, доза для щурів була перерахована за допомогою коефіцієнта видової чутливості [5]. Для забезпечення перорального введення препарату таблетки подрібнювали, зважували відповідно до необхідної дози та робили суспензію з 1 мл води для ін'єкцій (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна). Для доставки препарату в організм тварини використовували спеціальний зонд для внутрішньошлункового введення. Препарат вводили кожен день впродовж експерименту в період з 9.30 до 10.00 натщесерце.

Експеримент проводили на 80-и щурах лінії Wistar різної статі та віку, поділених на 8 експериментальних груп по 10 тварин у кожній. Було використано тварин віком 1 місяць та тварин віком 3 місяці, що дозволило оцінити вплив йохімбіну гідрохлориду на організм щурів до та після статевого дозрівання. Окрім цього, при оцінці та порівнянні експериментальних показників були використані відповідні групи інтактних тварин, які отримували плацебо (1 мл води для ін'єкцій) замість препарату. Інтактні тварини знаходилися на тому ж ступені онтогенетичного розвитку, що й відповідні тварини з експериментальних груп, та були еквівалентні за вихідною масою тіла (табл. 1).

Тварин тримали у віварії ЦНДЛ НФаУ у стандартних для даного виду умовах: температура – 20-25 °С, відносна вологість – 50-55 %. Впродовж всього експерименту тварини знаходилися на стандартному збалансованому білково-вуглеводному раціоні для щурів та після проведення необхідних маніпуляцій (введення препарату, зважування, забір крові) мали вільний доступ до їжі й води [7].

Експеримент був проведений з дотриманням усіх біоетичних норм по роботі з тваринами та з урахуванням сучасних рекомендацій стосовно належної лабораторної практики (GLP) [13, 16, 17].

Оскільки відповідна маса тіла є інтегральним показником нормального росту та розвитку організму, було доцільно визначити та порівняти динаміку маси тіла впродовж експерименту в експериментальних тварин, що отримували йохімбіну г/х, та інтактних тварин, які не отримували жодного препарату. Перед початком експерименту була визначена вихідна маса тіла тварин усіх груп. Вірогідних відмін показника вихідної середньої маси тіла між різними групами тварин однієї статі та віку не визначалося. Динаміку маси тіла оцінювали за даними контрольних зважувань тварин, які проводили в кінці кожного тижня експерименту впродовж трьох тижнів. Контрольні зва-

жування проводили на лабораторних електронних вагах (EJ-6100, AnD, Японія) щотижня в період з 9.00 до 9.30 натщесерце.

Згідно з літературними даними рівень у сироватці крові соматотропіну (GH) у ссавців (особливо молодого віку) прямо корелює з інтенсивністю процесів росту та розвитку організму, а відхилення цього показника за межі норми можуть значно вплинути на перебіг цих процесів. Недостатність соматотропіну у дітей та підлітків призводить до низьких темпів зростання, затримання розвитку кісткової та м'язової тканини, інфантилізму, гіпогонадізму, затримки статевого розвитку [10]. Для об'єктивної оцінки ступеня впливу застосування йохімбіну гідрохлориду на процеси зростання та розвитку організму оцінювали рівень соматотропного гормону в сироватці крові тварин стандартним імуноферментним методом.

З метою забезпечення релевантності отриманих результатів вміст GH визначали двічі у кожній експериментальній тварині: за день до початку курсового введення йохімбіну та на наступну добу після останнього введення препарату. Збір крові проводили з ясен тварин за допомогою скарифікатора, після чого готували сироватку з отриманої цільної крові. Для приготування сироватки отримані зразки залишали інкубуватися протягом двох годин при кімнатній температурі, після чого центрифугували протягом 20 хв при 1000 × g. Зберігали зразки при температурі -20 °С.

Визначення вмісту GH в сироватці крові тварин проводили *in vitro* за допомогою стандартного видоспецифічного імуноферментного набору "Enzyme-linked immunosorbent assay kit for Growth Hormone (GH) / (Rat)" (Cloud-Clone Corp., Cat. №: SEA044Ra) за стандартними методиками, зазначеними в інструкції, що йдуть у комплекті до відповідного набору реактивів. Інкубацію проводили в термостатованому шейкері ImmunoChem-2200 (HTI, USA), оптичну щільність проб вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера ImmunoChem-2100 (HTI, USA).

Таблиця 2

**КОНТРОЛЬНІ СЕРЕДНІ ЗНАЧЕННЯ МАСИ ТІЛА ЩУРІВ ВІКОМ 1 МІСЯЦЬ (НА ПОЧАТОК ЕКСПЕРИМЕНТУ) НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ЙОХІМБІНУ г/х,  $\bar{X} \pm S_x$**

Назва експериментальної групи	Показники вихідної маси тварин, г	Контрольні показники маси тварин у ході експерименту, г		
		через 1 тиждень	через 2 тижні	через 3 тижні
M1m	110,4 ± 3,2	119,2 ± 2,8	129,5 ± 2,8*	134,7 ± 2,9*
M1m-0	112,3 ± 3,1	120,7 ± 3,5	140,5 ± 3,7	150,6 ± 3,9
F1m	90,7 ± 3,1	100,4 ± 4,2	105,5 ± 4,3*	118,9 ± 4,8*
F1m-0	92,8 ± 4,2	101,6 ± 4,6	121,5 ± 4,6	140,5 ± 5,2

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно аналогічного показника у відповідній групі інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ).

Для проведення аналізу вмісту GH в сироватці крові щурів експериментальні і контрольні (в т. ч. бланк) проби у кількості 100 мкл додавали у відповідні лунки на планшеті, після чого інкубували впродовж 2 год при 37 °C. Оскільки чутливість набору була дещо меншою, ніж очікувані результати (0,156-10,000 нг/мл), експериментальні проби розводили у 10 разів натрію-фосфатним буфером (PBS 0,02 моль/л, рН 7,0-7,2). Далі рідину зливали та додавали по 100 мкл робочого розчину реактиву А, перемішували і інкубували протягом години при 37 °C. Процедуру промивання здійснювали тричі, далі додавали 100 мкл робочого розчину реактиву В; інкубували впродовж 30 хв при 37 °C. Процедуру промивання повторювали 5 разів, після чого додавали 90 мкл ТМБ субстрату, перемішували і інкубували протягом 15 хв при 37 °C. Для зупинки реакції в лунках додавали 50 мкл стоп-розчину і обережно перемішували до тих пір, поки розчин не змінить забарвлення. Оптичну щільність проб після реакції вимірювали на мікропланшетному рідері при довжині хвилі 450 нм.

Експериментальні дані були оброблені методами варіаційної статистики з використанням стандартного пакету програм «Statistica 6.0» за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні, а також статистико-логістичним методом 4PI за допомогою інтернет-сервісу для вільного використання MyAssays®[4, 9].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**Вплив йохімбіну гідрохлориду на динаміку маси щурів**

Контроль маси тіла тварин у ході експерименту здійснювали 4 рази: перед стартовим введенням пре-

парату вимірювали вихідну масу тварин та наприкінці кожного тижня курсового введення йохімбіну гідрохлориду впродовж трьох тижнів. Паралельно з цим контролювали масу тіла інтактних тварин, які були еквівалентні за віком, але отримували воду для ін'єкцій замість препарату. Отримані показники середньої маси інтактних тварин на кожному етапі вимірювання відповідали фізіологічним та віковим нормам. На момент початку експерименту відмінностей між показниками середньої маси тіла тварин, які і надалі отримували йохімбіну гідрохлорид, та тварин груп інтактного контролю (відповідних за віком та статтю) не було. Результати щотижневого контролю маси тіла щурів усіх груп зображені в табл. 2 та 3.

Через тиждень щоденного введення йохімбіну гідрохлориду у дозі 0,34 мг/кг щурам, які на момент початку були віком 1 місяць, жодних вірогідних відмінностей показника середньої маси з відповідним інтактним значенням не спостерігалось ні у самців, ні у самиць (табл. 2).

Наприкінці другого тижня середня маса самців з групи M1m, яким щоденно вводили суспензію з йохімбіну гідрохлоридом, була меншою на 11,0 г ( $p \leq 0,05$ ) за аналогічний показник у самців групи інтактного контролю M1m-0. У молодих самиць з групи F1m також спостерігалася менша середня маса тіла, ніж у самиць щурів інтактною групи F3m-0: вірогідна відмінність цього показника склала 16,0 г (табл. 2).

Після закінчення тритижневого курсу введення йохімбіну гідрохлориду молодим самцям групи M1m показник їх середньої маси склав 134,7 г, що було менше за аналогічний показник у інтактних самців з групи M1m-0 на 15,9 г. У допубертатних самиць

Таблиця 3

**КОНТРОЛЬНІ СЕРЕДНІ ЗНАЧЕННЯ МАСИ ТІЛА ЩУРІВ ВІКОМ 3 МІСЯЦІ (НА ПОЧАТОК ЕКСПЕРИМЕНТУ) НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ЙОХІМБІНУ г/х,  $\bar{X} \pm S_x$**

Назва експериментальної групи	Показники вихідної маси тварин, г	Контрольні показники маси тварин у ході експерименту, г		
		через 1 тиждень	через 2 тижні	через 3 тижні
M3m	182,1 ± 3,9	191,2 ± 4,1	196,2 ± 4,4	202,3 ± 4,8
M3m-0	183,4 ± 4,2	192,6 ± 4,4	198,4 ± 4,5	208,5 ± 4,8
F3m	159,2 ± 3,3	169,6 ± 3,2	175,3 ± 3,5	191,4 ± 3,9
F3m-0	163,2 ± 3,9	172,5 ± 4,2	182,7 ± 4,6	197,7 ± 4,7

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно аналогічного показника у відповідній групі інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ).



групи F1m після завершення застосування препарату середня маса складала 118,9 г проти 140,5 г у тварин групи F1m-0. Різниця між середніми значеннями в цих групах була вірогідна та дорівнювала 21,6 г (табл. 2).

Варто відмітити, що на тлі отримання йохімбіну гідрохлориду спостерігалася тенденція більш високого відхилення за межі норми середньої маси тіла у самиць, ніж у самців. Це може бути пояснено більш вираженим впливом адренергічної регуляції на значну кількість фізіологічних процесів у самиць (особливо молодого віку), зокрема на нейромодуляцію трикутника соматоліберин-саматотропін-соматостатин.

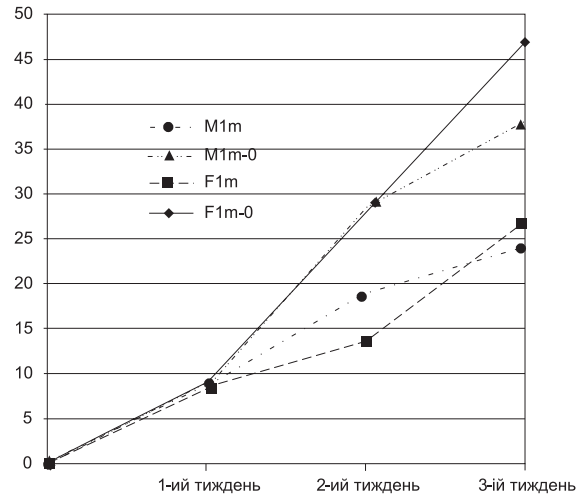
Що стосується зрілих тварин обох статей, то після тижня отримання препарату в них так, як і у допубертатних тварин не спостерігалася відмінностей у значеннях середньої маси у порівнянні з відповідними групами інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3).

Після двох тижнів вживання йохімбіну гідрохлориду у самців групи M3m показник середньої маси тіла склав 196,2 г, а у інтактних тварин групи M3m-0 він дорівнював 198,4 г. Різниця між двома цими значеннями була статистично незначуща ( $p > 0,05$ ). Середня маса тіла зрілих самиць з групи F3m була дещо (на 7,4 г) меншою за аналогічний показник у групі F1m-0, але за даними статистичного аналізу відмінність не була вірогідною (табл. 3).

На наступну добу після останнього введення йохімбіну гідрохлориду у самців групи M3m середня маса статистично не відрізнялася від аналогічного показника в групі інтактного контролю (хоча мала тенденцію до зниження на 6,2 г,  $p > 0,05$ ). Приблизна картина спостерігалася і у самиць групи F3m, де середня маса тварин була меншою на 6,3 г за інтактне значення, однак ця різниця була статистично незначущою (табл. 3).

Порівняльні графіки динаміки маси тіла тварин усіх груп впродовж трьох тижнів експерименту зображені на рис. 2 і 3. Середній приріст маси тіла на кінець кожного тижня оцінювали відносно вихідної маси тварин.

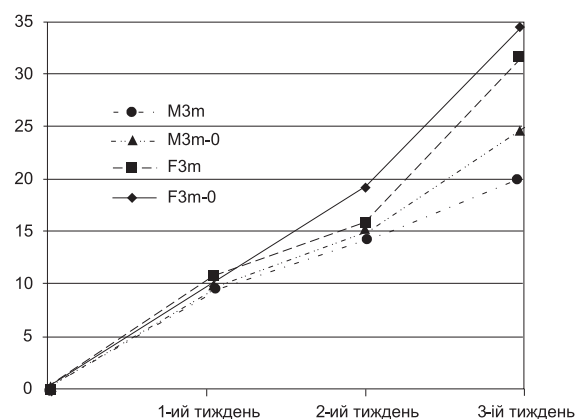
Найбільший приріст маси тіла у допубертатних тварин був відмічений у групі інтактних самок F3m-0, показник маси яких зростав інтенсивно та рівномірно впродовж всіх трьох тижнів. Сумарний приріст середньої маси тіла тварин цієї групи за 3 тижні склав 46,8 г. В інтактних самців була дещо менша інтенсивність зростання маси тіла, зокрема впродовж третього тижня експерименту, що вплинуло на сумарний приріст маси тіла тварин, який дорівнював 38,3 г. У групах тварин, які отримували йохімбіну гідрохлорид в дозі 0,34 мг/кг, приріст маси тіла наприкінці 2-го та 3-го тижня був значно менший, ніж у відповідних за статтю групах інтактного контролю. У групі M1m інтенсивність набору маси пригнічувалася ступінчасто у залежності від тривалості застосування препарату: за третій тиждень приріст маси тіла був найменшим – 5,2 г. Сумар-



**Рис. 2.** Динаміка маси тіла щурів віком 1 місяця (на початок експерименту) на тлі введення йохімбіну 2/х, 2

ний приріст маси тіла за три тижні у тварин цієї групи становив 24,2 г. Динаміка зростання середньої маси тіла молодих самок з групи F3m впродовж другого тижня сильно пригнічувалася, але до третього тижня дещо зросла, загально перевищуючи вихідну масу на 27,2 г. Щоденне пероральне застосування йохімбіну гідрохлориду в дозі 0,34 мг/кг впродовж 21-ої доби у допубертатних щурів знижувало показник тритижневого набору маси тіла на 38,3 % у самців та на 41,9 % у самиць у порівнянні з інтактним контролем (рис. 2).

У зрілих тварин найбільш інтенсивний приріст маси тіла спостерігався у самиць. Найбільшою інтенсивністю зростання маси тіла характеризувалися показники інтактної групи F3m-0, характер росту цього показника був рівномірним лінійним та до кінця експерименту сумарно сягав 34,5 г. У тварин групи F3m-0



**Рис. 3.** Динаміка маси тіла щурів віком 3 місяці (на початок експерименту) на тлі введення йохімбіну 2/х, 2

Таблиця 4

**ВМІСТ GH У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ВІКОМ 1 МІСЯЦЬ (НА ПОЧАТОК ЕКСПЕРИМЕНТУ) НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ЙОХІМБІНУ г/х,  $\bar{X} \pm S_x$**

Назва експериментальної групи	Вміст GH до початку курсового введення йохімбіну г/х, нг/мл	Вміст GH після курсового введення йохімбіну г/х, нг/мл
M1m	60,46 ± 5,93	32,76 ± 4,36*/**
M1m-0	57,98 ± 6,40	52,12 ± 6,46
F1m	56,05 ± 5,29	24,43 ± 5,17*/**
F1m-0	58,59 ± 4,22	50,57 ± 4,08

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно показника вмісту GH до початку отримання йохімбіну г/х у тварин відповідної групи ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно інтактного показника вмісту GH у тварин відповідної групи ( $p \leq 0,05$ ).

приріст маси тіла за два тижні був вірогідно менший за інтактне значення на 18,5 %. Але наприкінці третього тижня показник сумарного приросту маси в цій групі вирівнявся, а різниця з інтактними даними була статистично незначущою (32,0 г проти 34,5 г). Показник приросту маси тіла у зрілих самців як групи інтактного контролю, так і групи, де тваринам вводили йохімбіну гідрохлорид, був значно менший, ніж у самиць. Починаючи з першої доби введення препарату та до кінця другого тижня вірогідної різниці між показниками інтенсивності набору маси у самців груп M3m та M3m-0 не спостерігалось. Але наприкінці третього тижня було зареєстровано, що сумарний показник набору маси у самців групи M3m відхилився від норми майже на 20 % на тлі вживання йохімбіну гідрохлориду і становив 20,2 г (рис. 3).

Отримані експериментальні дані свідчать про те, що йохімбіну гідрохлорид у дозі 0,34 мг/кг при курсовому введенні впродовж 21 доби здатен аномально впливати на динаміку набору маси тіла у щурів в період росту та розвитку. Препарат значно знижував темпи набору маси тіла у щурів обох статей в допубертатному періоді. Також застосування йохімбіну гідрохлориду призводило до зниження фізіологічного приросту маси тіла у зрілих самців та самок щурів, хоча й менш виражено. Результати цього фрагменту роботи дозволяють спрогнозувати, що йохімбіну гідрохлорид може призводити до гальмування процесів росту та розвитку організму у дітей та підлітків, які приймають йохімбіну гідрохлорид в якості спортивної біодобавки.

**Вплив йохімбіну гідрохлориду на вміст соматотропіну в сироватці крові щурів**

Для об'єктивізації отриманих даних та для підтвердження гіпотези, що йохімбіну гідрохлорид впливає на процеси росту та розвитку саме через пригнічення  $\alpha$ -адренергічної регуляції на секрецію соматотропіну, було доцільно визначити вміст соматотро-

Таблиця 5

**ВМІСТ GH У СИРОВАТЦІ КРОВІ САМЦІВ ЩУРІВ ВІКОМ 3 МІСЯЦІ (НА ПОЧАТОК ЕКСПЕРИМЕНТУ) НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ЙОХІМБІНУ Г/Х,  $\bar{X} \pm S_x$**

Назва експериментальної групи	Вміст GH до початку курсового введення йохімбіну г/х, нг/мл	Вміст GH після курсового введення йохімбіну г/х, нг/мл
M3m	51,13 ± 3,56	35,61 ± 5,30*/**
M3m-0	54,15 ± 5,22	50,53 ± 4,69
F3m	48,17 ± 3,35	35,23 ± 3,24*/**
F3m-0	51,40 ± 4,39	47,27 ± 2,47

Примітки: \* – відмінності вірогідні відносно показника вмісту GH до початку отримання йохімбіну г/х у тварин відповідної групи ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – відмінності вірогідні відносно інтактного показника вмісту GH у тварин відповідної групи ( $p \leq 0,05$ ).

піну в сироватці крові прямим імуноферментним методом. Вміст соматотропіну в сироватці крові щурів визначали двічі: перед початком курсового введення соматотропіну та в кінці експерименту. Дані, отримані в ході імуноферментного аналізу крові щурів, представлені в табл. 4 і 5. Варто відзначити, що в усіх групах інтактного контролю різних за віком та статтю тварин через три тижні спостерігалась тенденція до зменшення рівня сироваткового соматотропіну на 3-8 нг/мл, але статистичної значущості в жодному з випадків ця різниця не мала.

У тварин, які на момент початку експерименту мали вік 1 місяць, пероральне введення йохімбіну гідрохлориду у дозі 0,34 мг/кг протягом 21-єї доби викликало зниження рівня соматотропіну в сироватці крові майже в 2 рази відносно вихідних значень. Привертає увагу те, що вихідні значення вмісту соматотропіного гормону в крові тварин груп M1m, M1m-0, F1m та F1m-0 знаходилися приблизно на одному рівні та не мали вірогідних відмінностей. У молодих самців з групи M1m тритижневе застосування препарату викликало вірогідну зміну рівня соматотропіного гормону в крові ( $p \leq 0,05$ ) з 60,5 нг/мл до 32,8 нг/мл. До того ж, вміст гормону росту у тварин цієї групи після отримання препарату вірогідно відрізнявся від значень відповідного за віком інтактного контролю на 37,2 %. У незрілих самиць з групи F1m також спостерігалось зниження вмісту сироваткового соматотропіну під впливом препарату. Середній рівень GH в крові тварин цієї групи до початку експерименту знаходився на відмітці 56,1 нг/мл, але після застосування препарату впродовж трьох тижнів цей показник вірогідно зменшився до значення 24,4 нг/мл. У порівнянні з показником у групі інтактного контролю F1m-0 вірогідна різниця становила 51,7 %. В попередньому етапі дослідження у допубертатних самиць цієї групи вже спостерігалась більш значуща відміна середньої маси тіла від показників інтактного

контролю, ніж у самців з групи M1m. В імуноферментному дослідженні ця тенденція залишилася й на біохімічному рівні. Отримані дані ще раз свідчать про те, що у молодих самиць  $\alpha$ -адреналова система відіграє вельми значну роль у регуляції процесів гіпоталамо-гіпофізарної системи, а саме в регуляції активності соматоліберину та секреції соматотропного гормону (табл. 4).

У тварин, які пройшли період статевого дозрівання, препарат спричиняв менш помітні зміни показника вмісту соматотропного гормону в сироватці крові. Частково це пов'язано з тим, що з віком у цих тварин відбувалася менша загальна фізіологічна секреція соматотропіну. Застосування йохімбіну гідрохлориду впродовж експерименту у зрілих самців з групи M3m призвело до вірогідного зниження сироваткового вмісту даного гормону на 15,5 нг/мл в порівнянні з його рівнем до експерименту (з 51,1 нг/мл до 35,61 нг/мл), а вірогідна відміна від нормальних показників групи інтактного контролю складала 29,5 %. У самиць, вік яких до початку ведення йохімбіну гідрохлориду відповідав 3-ом місяцям, вихідний рівень соматотропіну в сироватці крові 48,2 нг/мл зменшився до показника 35,23 нг/мл. Вірогідна відмінність від значення рівня GH у групі інтактних самиць F3m-0 становила 25,5 %. Незважаючи на те, що зменшення рівня соматотропного гормону в групах зрілих щурів не були такими значущими, як в групах допубертатних тварин, цей процес все одно має величезний вплив на нормальний онтогенетичний розвиток тварини, оскільки після статевого дозрівання процеси росту тканин не завершуються (табл. 5).

Дані імуноферментного дослідження вмісту соматотропного гормону в сироватці крові щурів демонструють, що застосування йохімбіну гідрохлориду в дозі 0,34 мг/кг протягом 21-єї доби у щурів різного віку та статі здатне впливати на процеси росту та розвитку тварин через зниження секреції соматотропіну. В значній мірі препарат приводив до зменшення вмісту GH у крові молодих тварин допубертатного віку. Також препарат меншою мірою впливав на рівень соматотропного гормону в крові зрілих тварин, які на початку експерименту були віком 3 місяці. Дані, отримані на цьому етапі дослідження, не суперечать, а більше того, взаємопідтверджуються результатами дослідження динаміки маси тіла тварин. Ці висновки вказують на те, що йохімбіну гідрохлорид здатен впливати на вікові фізіологічні процеси, пов'язані зі збільшенням маси у тварин шляхом впливу на вміст соматотропного гормону. Але слід зазначити, що соматотропін регулює зростання та розвиток не тільки кісткової та м'язової тканини, а й органів нервової, ендокринної, статевої системи та ін. Враховуючи все вищезазначене, застосування йохімбіну гідрохлориду як спортивної біодобавки у спортсменів дитячого та підліткового віку не є доцільним,

а окремі аспекти профілю безпеки йохімбіну гідрохлориду потребують подальших клінічних досліджень.

## ВИСНОВКИ

Дослідження застосування йохімбіну гідрохлориду в дозі 0,34 мг/кг впродовж 21-єї доби у щурів виявило пригнічуючий вплив препарату на динаміку набору маси тіла та вміст соматотропіну в сироватці крові у молодих тварин обох статей віком 1 та 3 місяці (від початку експерименту).

У тварин у допубертатному періоді застосування препарату в дозі 0,34 мг/кг на протязі 3-х тижнів викликало сильне патологічне гальмування темпів росту та розвитку, що виражалося у вірогідному зменшенні набору маси тіла та рівня соматотропіну у порівнянні з інтактними тваринами відповідних груп.

Після застосування йохімбіну гідрохлориду в тому ж режимі у зрілих самців та самиць щурів відмінності показників динаміки маси тіла та рівня сироваткового соматотропіну від значень інтактного контролю не були статистично вірогідними, але простежувалася чітка тенденція до зменшення цих показників.

Ці висновки вказують на те, що йохімбіну гідрохлорид здатен впливати на вікові фізіологічні процеси, пов'язані зі збільшенням маси у тварин шляхом впливу на вміст соматотропного гормону. Але слід зазначити, що соматотропін регулює зростання та розвиток не тільки кісткової та м'язової тканини а й органів нервової, ендокринної, статевої системи та ін. Враховуючи все вищезазначене, застосування йохімбіну гідрохлориду як спортивної біодобавки у спортсменів дитячого та підліткового віку не є доцільним, а окремі аспекти профілю безпеки йохімбіну гідрохлориду потребують подальших клінічних досліджень.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

### ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клиническая фармакология: учеб. для вузов / под ред. В. Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2009. – 1056 с.
2. Компендіум-онлайн (<http://compendium.com.ua>) [Електронний ресурс]: йохімбін\*, MORION 1999-2016, режим доступу: <http://compendium.com.ua/akt/89/143/yohimbium>
3. Михайлов И. Б. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при эректильной дисфункции (импотенции). – ФАРМиндекс-Практик, 2006 (10). – С. 40-45.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
5. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев. – М.: Докл. АН СССР, 1979. – № 6. – С. 1513-1516.

6. Селивёрстов Ю. А. Ортогостатическая артериальная гипотензия при неврологических заболеваниях: понятие, этиология, алгоритмы диагностики и лечение / Ю. А. Селивёрстов // Нервные болезни. – 2014. – № 3. – С. 7-16.
7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / О. В. Стефанов. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
8. Фаллер А., Шюнке М. Анатомия и физиология человека / пер. с англ. – М.: БИНОМ, 2008. – 537 с.
9. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: [учеб.]. – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
10. Эндокринология: учеб. для студ. высш. мед. учеб. заведений / [П. Н. Боднар, Г. П. Михальчишин, Ю. И. Комиссаренко и др.]; под ред. проф. П. Н. Боднара. – 2 изд., перераб. и доп. – Винница: Новая книга, 2015. – 496 с.
11. Ghigo E. E. Effects of Alpha and Beta Adrenergic Agonists and Antagonists on Growth Hormone Secretion in Man / [E. Ghigo, J. Bellone, E. Arvat et al.]. // J. Neuroendocrinol. – 1990. – № 2 (4). – P. 473-476.
12. Giustina A., Growth hormone and the heart. – 2001. – 216 p.
13. Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development. 2-nd ed. – World Health Organization, 2009. – 328 p.
14. Minamitani N. Alpha 2-adrenergic control of growth hormone (GH) secretion in conscious male rabbits: involvement of endogenous GH-releasing factor and somatostatin / [N. Minamitani, K. Chihara, H. Kaji et al.]. // Endocrinol. – 1989. – № 125 (6). – P. 2839-2845.
15. Ostojic S. M. Yohimbine: the effects on body composition and exercise performance in soccer players / S. M. Ostojic. // Res. in Sports Medicine. – 2006. – № 14 (4). – P. 289-299.
16. Varga O. E. Validation animal models for preclinical research: a scientific and ethical discussion / O. E. Varga, A. K. Hansen, P. Sandoe, I. A. S. Ollsson. // ATLA. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 245-248.
17. Yarri D. The Ethics of Animal Experimentation / D. Yarri. – Oxford University Press U.S., 2005. – 240 p.



**УДК 615.065: 615.015: 615:017****А. Л. Загайко, Д. В. Лыткин****ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЙОХИМБИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ПРОЦЕССЫ РОСТА И РАЗВИТИЯ КРЫС РАЗНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА КАК ОТДЕЛЬНОГО АСПЕКТА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА**

Йохимбина гидрохлорид входит как в состав препаратов, так и является распространенным компонентом биологически активных добавок (БАД), которые используются спортсменами для улучшения результатов и физической формы. Эти БАДы употребляются спортсменами независимо от возраста и пола, а их курс применения достаточно длителен. В таком режиме применения этот препарат может вызвать не только распространенные побочные эффекты (тахикардию, увеличение АД, тремор, головную боль и др.) из-за воздействия на симпатoadrenalную систему, но и оказывать определенное негативное влияние на другие регуляторные системы организма, в частности на гипоталамо-гипофизарную систему (секреция соматотропина). Для моделирования такого режима приёма йохимбина на модельных животных крысам различного возраста и пола внутрижелудочно в дозе 0,34 мг/кг в течение 21-их суток вводили йохимбина гидрохлорид. Для объективной оценки влияния препарата на процессы роста и развития исследовали динамику массы тела животных и содержание соматотропина в сыворотке их крови. Полученные данные указывают на то, что применение йохимбина гидрохлорида уменьшало динамику набора массы тела и уровень сывороточного соматотропина у крыс. Наиболее выражено эти процессы наблюдались у животных допубертатного возраста. Полученные данные позволяют спрогнозировать возможный вред для молодых спортсменов, употребляющих йохимбин, и обосновать ограничения применения лекарственных средств и БАДов с йохимбина гидрохлоридом у определенных возрастных групп потребителей.

**Ключевые слова:** йохимбина гидрохлорид; соматотропин; масса тела

**UDC 615.065: 615.015: 615:017****A. L. Zagayko, D. V. Lytkin****THE STUDY OF YOHIMBINE HYDROCHLORIDE INFLUENCE ON PROCESSES OF GROWTH AND ENLARGEMENT IN RATS OF DIFFERENT SEX AND AGE AS SPICIFIC ASPECT OF ITS DRUG SAFETY**

Yohimbine hydrochloride is a common compound of medicines and dietary supplements misused by athletes to improve results and fitness. These dietary supplements used by sportspersons irrespective of age and gender, and theirs therapeutic regimen is rather long-term. In this mode, the use of this drug can cause not only common side effects (tachycardia, increased blood pressure, tremor, headache etc.) by the exposure to sympathoadrenal system, but also have a negative impact on other regulatory systems of the body, particularly on hypothalamic-pituitary axis (somatotropin secretion). To simulate this therapeutic regimen of yohimbine in model animals, yohimbine hydrochloride was intragastrically administered various rats of age and sex daily per 0.34 mg/kg for 21 days. For an unbiased assessment of the influence of the drug on the growth and enlargement processes, the dynamics of animal's body weight and serum somatotropin content were studied. The data indicate that yohimbine hydrochloride reduced the dynamics of weight gain and serum somatotropin level in rats. Especially, it observed in animals of prepuberty age. These data predict the potential harm to young athletes who take yohimbine and justify the restrictions on the use of medicines and dietary supplements with yohimbine hydrochloride within certain age groups of consumers.

**Key words:** yohimbine hydrochloride; somatotropin; body weight

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.10.2016 р.