

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.7>

УДК: 612.821

Тип статьи: Оригинальное исследование / Original Article



Проблема безопасности курсового приема симпатомиметиков из группы алифатических аминов (геранамин, октодрин, АМП цитрат)

О.А. Яковлев*, М.С. Вахвийнен, М.А. Юдин, А.Г. Анохин, А.В. Коновалов

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»
Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Спортивное питание, используемое с целью снижения веса или повышения работоспособности, может содержать в себе психостимулирующие алифатические амины. Наиболее встречающиеся из них представлены ДМАА, октодрином и АМП цитратом. По вышеперечисленным соединениям отсутствуют токсикометрические данные, что препятствует их доклиническому и клиническому изучению и формированию оптимальных схем приема или алгоритмов терапии передозировки. Мы определили, что все вышеуказанные препараты обладают низкой степенью кумуляции (<20 %). Исходя из свойств данного класса препаратов, курс не должен превышать 7 суток во избежание осложнений и развития зависимости.

Ключевые слова: ДМАА, герань, октодрин, АМП цитрат, БАД, спортивное питание, кумуляция, симпатомиметики, психостимуляторы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Яковлев О.А., Вахвийнен М.С., Юдин М.А., Анохин А.Г., Коновалов А.В. Проблема безопасности курсового приема симпатомиметиков из группы алифатических аминов (геранамин, октодрин, АМП цитрат). *Спортивная медицина: наука и практика*. 2021;11(4):69–77. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.7>

Поступила в редакцию: 7.10.2021

Принята к публикации: 29.11.2021

Online first: 15.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

* Автор, ответственный за переписку

The problem of the course reception of sympatomimetics from the group of aliphatic amines safety (geranamine, octodrine, AMP citrate)

Oleg A. Yakovlev*, Mariya S. Vakhviaynen, Mihail A. Judin, Aleksandr G. Anokhin,
Alekssei V. Kononov

State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Sport nutrition used to reduce weight or improve performance may contain psychostimulant aliphatic amines. The most common of them are DMAA, octodrine and AMP citrate. There are no toxicometric data for above compounds, which prevents their preclinical and clinical study and the formation of optimal dosing regimens or algorithms for overdose therapy. We determined that all of the above drugs have a low degree of cumulation of <20%. Based on the properties of this class of drug, the course should not exceed 7 days in order to avoid complications and the development of addiction.

Keywords: DMAA, geranium, octodrine, AMP citrate, dietary supplement, sport nutrition, cumulation, sympathomimetics, psychostimulants

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Yakovlev O.A., Vakhviaynen M.S., Judin M.A., Anokhin A.G., Kononov A.V. The problem of the course reception of sympatomimetics from the group of aliphatic amines safety (geranamine, octodrine, AMP citrate). *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2021;11(4):69–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.4.7>

Received: 7 October 2021

Accepted: 29 November 2021

Online first: 15 December 2021

Published: 30 December 2021

* Corresponding author

1. Введение

Рынок спортивных добавок постоянно пополняется неконтролируемыми веществами, проявляющими свойства психостимуляторов. Довольно востребованы алифатические амины: 1,3-диметиламин (ДМАА, метилгексанами́н, геранами́н, герань), диметилгексиламин (ДМГА, октодрин), 1,3-диметилбутиламин (ДМБА, АМП), различные алкалоиды растительного происхождения (горденин, хигенамин), а также предшественники нейромедиаторов (L-DOPA, L-тирозин, октопамин). Высокий практический интерес у лиц, занятых в тренировочном процессе, представляют вещества из группы алкиламинов по причине дешевизны и коммерческой доступности. Простота синтеза, низкая цена и свободная продажа представляет собой идеальный субстрат для их использования в любительском и профессиональном спорте, что зачастую приводит к росту риска передозировок и хронических отравлений. Именно последним приписывают проблему появления вегетососудистых осложнений в результате неконтролируемого увеличения дозы или кратности приема.

Наблюдения последних лет указывают на негативную статистику бесконтрольного приема алифатических аминов с целью улучшения спортивных достижений. По данным Техасского токсикологического центра, возрастная структура отравлений распределилась следующим образом: <5 лет (31 %), 6–19 лет (10 %), >20 лет (15 %), а перечень побочных эффектов представлен в основном тахикардией (28,6 %), тошнотой (16,1 %), рвотой (12,5 %), агитацией/раздражительностью (8,9 %), тремором (7,1 %) и другими неспецифическими эффектами [2].

Цель исследования: отсутствие в литературе токсикометрических данных по вышеперечисленным соединениям указывает на необходимость проведения первичной оценки их безопасности в экспериментах на лабораторных биообъектах. В связи с этим цель нашей работы состояла в предложении путей повышения безопасности курсового приема.

Задачи исследования: установление способности алифатических аминов к кумуляции и возможного

привыкания к ним, а также рассмотрение механизмов развития острого и подострого токсического действия.

Общие характеристики группы. Алифатические амины (ДМАА, ДМГА, ДМБА) проявляют структурное сходство с психостимуляторами, производными фенилэтиламина, такими как амфетамин, метамфетамин, эфедрин (рис. 1).

Несмотря на это, в отношении алифатических аминов практически не изучены особенности фармакодинамики, за исключением нескольких математических расчетов *in silico* и *in vitro*, в отношении констант связывания с различными рецепторами или ингибирования специфических транспортеров.

Помимо психостимулирующего действия указанные соединения обладают бронходилатирующим, тимолептическим, анорексигенным и липолитическим эффектами. Именно первые три эффекта определили привлекательность их приема спортсменами в тренировочном периоде подготовки к соревнованиям. Известны случаи комбинирования с кофеином, метилсинефрином и другими психостимуляторами для повышения внимания, выносливости и работоспособности, а также ментального фокуса. Анорексигенный и липолитический эффекты обусловили высокую популярность приема ДМАА, ДМГА и ДМБА у лиц, стремящихся сбросить лишний вес.

Побочные эффекты алифатических аминов включают в себя кластер симптомов, возникающих посредством гиперстимуляции центральной нервной системы (ЦНС) и симпатического отдела вегетативной нервной системы: головную боль, бессонницу, учащенное сердцебиение, дрожь, потливость, тошноту, сухость во рту. Крайней степенью тяжести состояния при токсическом действии алифатических аминов служило развитие жизнеугрожающих состояний в результате нарушения работы сердечно-сосудистой системы (ССС).

Вещество «геранами́н» — это моноамин со стимулирующим и эйфорическим действием. Входит в состав спортивного питания для улучшения работоспособности и сжигания жира. В 1948 г. Eli Lilly & Company

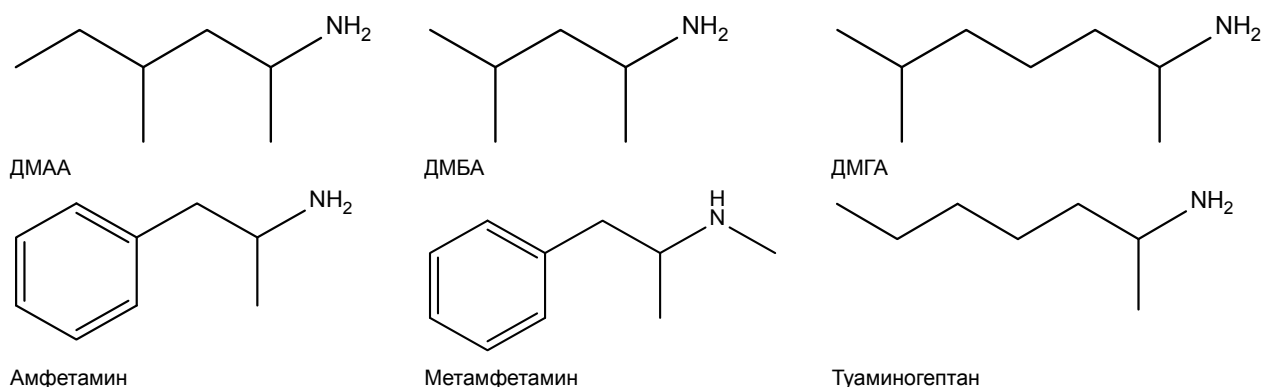


Рис. 1. Структурные формулы алифатических аминов, обладающих свойствами психостимуляторов и производных фенилэтиламина
 Fig. 1. Structural formulas of aliphatic amines with the properties of phenylethylamine psychostimulants and derivatives

зарегистрировали DMAA под торговым названием «Forthane» в качестве назального деконгестанта [1]. После нескольких десятилетий отсутствия на рынке начиная с 2006 г. он стал выпускаться холдингом Proviant Technologies под торговым названием «геранамин» в качестве диетической добавки к пище. В 2009 г. DMAA был внесен в группу S6 «стимуляторы» списка Всемирного антидопингового агентства — WADA, а его прием в соревновательный период был запрещен [3].

Исследования безопасности DMAA в отношении человека при сопоставлении с пострегистрационными наблюдениями носят противоречивый характер. Так, в 2010 г. зарегистрирован случай возникновения геморрагического инсульта у 21-летнего мужчины при приеме DMAA совместно с алкоголем [4], в другом исследовании отмечена корреляция между приемом DMAA и развитием стресс-индуцированной кардиомиопатии [5]. На небольшой выборке пациентов было установлено, что спортивные добавки, содержащие DMAA, повышают систолическое артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 15–20 % и 7–15 % соответственно, а также увеличивают липолиз и скорость обмена веществ. В этом исследовании были показаны половые различия по чувствительности к действию DMAA [6]. В других наблюдениях отмечено, что DMAA в чистом виде и в комбинации с кофеином не влиял на ЧСС, однако статистически значимо и дозозависимо увеличивал АД. Выявленные изменения физиологических показателей ЧСС после приема DMAA не коррелировали с плазменной концентрацией норадреналина и адреналина, которые статистически значимо не изменялись [7]. Вышеупомянутое наблюдение затрудняет интерпретацию данных об особенностях фармакодинамики DMAA, т.к. его фермент-лигандное взаимодействие оценивается константой ингибирования IC_{50} [μM] (95 % CI) к норадреналиновому

транспортеру (NET) = 0,41 (0,29–0,59), в связи с чем он может быть классифицирован как ингибитор NET [8]. Однако в отношении ингибиторов NET доказана способность повышать плазменную концентрацию катехоламинов.

Следует учитывать, что DMAA выпускается, как правило, в комбинации с кофеином, который у лиц, предрасположенных к симпатикотонии, может вызывать повышение АД [9]. С другой стороны, DMAA замещает кокаин и метамфетамин в локомоторных тестах и исследованиях предпочтения места у крыс, что указывает на аддитивный потенциал геранамина [10]. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты развития синдрома отмены, проявляющегося повышением тревожности крыс в течение недели после прекращения курсового введения в дозе 5 мг/кг [11]. В ряде клинических исследований и наблюдений отмечена гепатотоксичность спортивной добавки OxyElite Pro, содержащей DMAA (табл. 1) [12–14].

Октодрин состоит из двух изомеров: 2-амино-5-метилгептан и 2-амино-6-метилгептан. В составе сложной смеси октодрин получают методом экстракции из природного сырья *Juglans Regia* (Walnut Bark), *Aconitum Kusnezoffii* и *Kigelia Africana*, но с целью минимизации содержания примесей при производстве спортивных добавок используют его синтетический аналог. Изначально октодрин разрабатывали в качестве препарата для лечения бронхита и ларингита, впоследствии его рассматривали как противоопухолевый препарат. В 1950-х его применяли интраназально в качестве деконгестанта под торговыми наименованиями Varogras и Tickle Tackel Inhaler, а в 2016 г. в отношении него доказано психостимулирующее действие. С ноября 2016 г. октодрин включен WADA в раздел S6 и S1 запрещенных субстанций. По психофармакологическому действию его относят к группе препаратов, улучшающих

Таблица 1

Биохимические показатели лиц с признаками DMAA-индуцированного повреждения печени

Table 1

Biochemical parameters of individuals with signs of DMAA-induced liver damage

№ случая / case №	ОБ, мг/дл / TB, mg/dl	АСТ, ед/л / AST, Е/л	АЛТ, ед/л / ALT, Е/л	ЩФ, ед/л / AP, Е/л	Креатинин, мг/дл	ПВ, с / PT, s
1	26,4	2514	1980	136	0,8	3,8
2	32,0	1497	2379	-	0,7	3,4
3	1,2	173–1555	189– >2000	-	0,8	1,3
4	6,7	1285	1162	-	0,7	1,2
5	10,8–17,5	-	194	-	1,0	-
6	6,3	-	176	-	1,0	0,9
7	8,0	1725	3348	-	0,8	-

Примечание: ОБ — общий билирубин, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ПВ — протромбиновое время.

Note: TB — total bilirubin, AST — aspartate aminotransferase, ALT — alanine aminotransferase, AP — alkaline phosphatase, PT — prothrombin time.

общую производительность и зрительное восприятие (Performance and image enhancing drugs (PIEDs)) [3].

Симпатомиметический эффект октодрина опосредован активацией α_1 -адренорецепторов. Данный механизм установлен на основании изучения его физико-химических свойств вне культуры клеток. Авторы исследования сделали вывод, что октодрин является агонистом α -адренорецепторов, т.к. он за счет малой молекулярной массы (129,24 а.е.м.), и липофильности (ClogP 2.69) способствует влиянию на меньшую площадь сайта связывания в рецепторе, а его донорно-акцепторные свойства объясняют меньшую энергию связывания и, следовательно, более высокую константу диссоциации. В совокупности отмеченные особенности способствуют поддержанию рецептора в активированном состоянии [15]. С использованием докинга установлено, что октодрин, как и туаминогептан, проявляет сродство к NET. Результат в докинге для октодрина 60,757 против 63,76 у туаминогептана. Доказанная способность туаминогептана ингибировать NET в культуре эмбриональных клеток почки человека (НЕК 293) и структурная схожесть с октодрином позволила предположить о способности последнего обладать свойством ингибитора NET [16].

В клинических наблюдениях октодрин повышает болевой порог, ЧСС и сократимость миокарда (положительный хроно- и ионотропный эффект). В эксперименте с применением лабораторных животных в тесте Порсолта при внутрижелудочном введении установлена его актопротекторная активность в дозе 15 мг/кг. Сохранение прироста работоспособности наблюдалось в течение 4 ч, в последующий период, вплоть до 26 ч, происходило ее плавное снижение. Также отмечено, что повышение физической работоспособности у октодрина происходит быстрее, чем у гипоксена (не позднее одного часа после приема), при этом максимум эффекта и длительность действия была меньше [17].

Согласно заявлениям большинства лиц, употреблявших октодрин в тренировочный период, «безопасная» доза равна 1 мг/кг веса. Спортсмены принимают октодрин за 15–60 мин до начала тренировки. Максимальная суточная доза составляет не более 160 мг. Среди производителей спортивных добавок, содержащих октодрин, таких как Game Day, Infrared, Simply Skinny Pollen, Cannibal Ferox AMPed и Triple X рекомендуемая доза сильно различается и колеблется в диапазоне от 30 до 400 мг в сутки на человека.

Данные по безопасности приема октодрина для человека отсутствуют, т.к. не было проведено ни одного плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования. Однако наравне с симпатомиметическими эффектами в большинстве случаев отмечено его побочное действие со следующими симптомами: колебания настроения, тремор, дефицит концентрации внимания, гиперстимуляция ЦНС, упадок сил, тревога, повышение АД и ЧСС, диспноэ, блефароспазм, пульсация каротидных синусов, пилоэрекция,

гипертермия. В интернет-ресурсах (DO4A.COM, weekend.rambler) представлена информация о развитии синдрома отмены и росте толерантности при длительном приеме октодрина [18]. По данным доклинических исследований, октодрин обладает кардиотоксическим действием [18]. Указанные наблюдения свидетельствуют о необходимости повышения требований к оценке переносимости и безопасности спортивных добавок, содержащих в своем составе октодрин.

АМП цитрат, или ДМБА, можно найти под различными химическими наименованиями, такими как 1,3-dimethylbutylamine citrate, 4-amino-2-pentanamine, pentergy, 4-amino-2-methylpentane citrate, 4-AMP, 2-amino-4-methylpentane, 4-methyl-2-pentanamine, а также в составе биологически активных добавок, предназначенных для розничной продажи в магазинах спортивного питания. Согласно данным Rickli A. и др., полученным в ходе исследования с использованием культуры клеток НЕК239, был проведен скрининг ДМАА-подобных веществ, включая ДМБА, входящих в состав спортивных добавок. Для ДМБА константа ингибирования (IC_{50} (95 % CI)) в отношении NET составила 1,7 (1,1–2,5) μ M. Для сравнения, у амфетамина величина константы ингибирования (IC_{50} (95 % CI)) в отношении дофаминавого транспортера (DAT) равна 1,3 (0,83–2,0) μ M. Константы ингибирования для DAT и серотонинового транспортера (SERT) >100, что является клинически не значимым. Аффинитет к рецептору следовых аминов 1-го типа ($TAAR_1$), адренорецептору 1-го типа (α_1), адренорецептору 2-го типа (α_2), серотониновому рецептору 1a типа ($5-HT_{1a}$), серотониновому рецептору 2a типа ($5-HT_{2a}$), дофаминавому рецептору 2-го типа (D_2) клинически не значим [8]. Выявленные особенности позволяют сделать вывод о реализации психостимулирующего действия ДМБА за счет ингибирования NET. Посредством этого механизма достигается дополнительный психостимулирующий эффект при приеме чая Пушонг, содержащего небольшие количества ДМБА [19].

Отсутствие цитотоксического действия и узкий профиль биологического действия позволяют предположить о более высокой переносимости указанного соединения в сравнении с ДМАА и октодрином [8]. По данным торговых представительств и наблюдений, АМП цитрат более мягкий по эффектам и интенсивности психостимулирующего действия по сравнению с ДМАА. Дозировка ДМБА, указанная различными производителями (VL Supplement, Epic Labs и др.) в нерандомизированных контролируемых исследованиях, варьируется в диапазоне 100–350 мг, зарубежными — 26 до 320 мг [19]. Такой размах дозы связан с наличием на рынке двух распространенных форм ДМБА: цитрата и гидрохлорида. Согласно неподтвержденным данным, эффективные дозы для цитратной формы составляют 200–400 мг, а гидрохлорида — 95–190 мг (<https://blog.priceplow.com/amp-citrate>). На рынке спортивных добавок доступна субстанция для научных исследований

в виде основания, биодоступность которой неизвестна. Продолжительность действия АМП цитрата составляет около 4–6 часов, а начало проявлений формируется через 30 мин после однократного приема человеком.

2. Предпосылки к реализации подострой (кумулятивной) токсичности и привыкания (толерантности)

К реализации кумулятивной токсичности в основном predisposing физико-химические свойства молекулы, определяющие накопление лекарственного средства в тканях, преимущественно богатых липидами, и связь с белками плазмы, а также неполноценная адаптация ферментных и рецепторных систем, на которые действует вещество. Вышеуказанные алифатические амины предположительно обладают агонистическим действием в отношении α_1 -адренорецептора и NET. Вместе с тем специфическая активность алифатических аминов к подтипам α_1 -адренорецепторов не описана, что существенно затрудняет изучение и экстраполяцию механизмов рецепторной адаптации, т.к. развитие десенситизации α_{1A} -, α_{1B} -, α_{1D} -адренорецепторов происходит с различной скоростью [20].

Фармакологическая толерантность к лигандам α_1 -адренорецептора показана на примере изменения биологической активности различных сосудосуживающих средств при курсовом назначении антагониста теразозина в течение 28 сут здоровым добровольцам. В течение первых 7 сут отмечали значительное смещение кривой доза-эффект вправо у фенилэфрина с полным восстановлением кривой к 28 сут, что следует трактовать как нарастание толерантности к эффекту теразозина к концу первой недели. Механизмами адаптации в данном случае могут служить повышение количества и чувствительности α_1 -адренорецепторов [21]. Клинически значимым примером адаптации α_1 -адренорецептора к действию агониста может служить зависимость и ребаунд-синдром при использовании назальных деконгестантов, включая ксилометазолин, оксиметазолин, псевдоэфедрин и нафазолин [22–25]. Для профилактики привыкания рекомендуют не применять указанные средства более 5 сут [24]. Данные примеры демонстрируют возможности адаптации периферических α_1 -адренорецепторов к действию специфических агонистов, что обуславливает необходимость повышения назначаемой дозы препарата для достижения целевого эффекта и в то же время повышает риски побочных эффектов алифатических аминов.

Ограниченные данные фармакокинетики алифатических аминов, в частности ДМАА после приема людьми в дозе 25 мг ($n = 7$), позволили рассчитать следующие показатели: период полувыведения ($T_{1/2}$) — 8,4 ч, пиковая концентрация в плазме крови — $70 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, объем распределения — $236 \pm 38 \text{ л}$ [26]. Вышеуказанные данные свидетельствуют о низкой способности ДМАА к кумуляции, однако для остальных алифатических аминов аналогичные исследования отсутствуют, что не позволяет

сделать выводы об особенностях их кумуляции или привыкания.

3. Материалы и методы

Исследования выполнены на 102 белых беспородных самцах мышей, полученных из питомника «Рапполово». Эксперименты проводили в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н). Исследование одобрено Комитетом по этике биомедицинских исследований ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ о соответствии планируемого экспериментального исследования гуманистическим и этическим нормам (протокол № 4 от 19.02.2021 г.).

Тестирование животных осуществляли в лабораторных условиях при температуре 18–24 °С, относительной влажности 40–80 %. Исключали воздействие постороннего шума и прочих раздражителей, не допускали присутствия в лаборатории животных других видов. Животные содержались при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. В качестве модельных веществ использовали субстанции: ДМАА (Peptide Premium), ДМГА (Peptide Premium), ДМБА цитрат (Epic Labs). Внутрижелудочное введение соединений проводили в период с 10 до 14 ч.

Для исследования кумуляции использовали метод, предложенный Lim R.K. (1961), позволяющий оценить кумулятивные свойства. Для этого лабораторным грызунам вводили исследуемое вещество в возрастающих концентрациях в течение 20 ± 4 сут [27]. Для каждого исследуемого вещества была определена степень кумуляции согласно классификации Л.И. Медведя по формуле Ю.С. Кагана и В.В. Станкевича (1964) [28]. Расчет коэффициентов кумуляции производили согласно формуле:

$$Kk = \Sigma LD_{50n} / LD_{50}$$

где ΣLD_{50n} — суммарная среднелетальная доза при субхроническом введении вещества.

Статистическую обработку данных и расчет летальных доз проводили с помощью программного обеспечения Statistica 2005 с использованием пробит-анализа по Финни. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05.

4. Результаты исследования и их обсуждение

По данным PubChem, LD_{50} (внутрижелудочно, мыши) для ДМБА составляет 470 мг/кг, однако по результатам собственных исследований эта доза для АМП цитрата оказалась ниже. Данные о токсичности на мышах при аналогичном пути поступления ДМАА и октодрина в открытых источниках отсутствуют. В связи с этим нами впервые получены и уточнены данные острой токсичности алифатических аминов в экспериментах на мышах. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Среднелетальные дозы при однократном введении модельных веществ ($M \pm SE$)

Table 2

Mean lethal doses with a single model substances injection ($M \pm SE$)

Показатель	ДМАА, мг/кг	ДМГА, мг/кг	ДМБА цитрат, мг/кг
LD ₅₀ (per os, мыши)	398,5 ± 49,15	221,5 ± 31,15	154,1 ± 44,81

Таблица 3

Коэффициенты кумуляции для ДМАА, октодрин и АМП цитрата при внутрижелудочном субхроническом введении мышам

Table 3

Cumulation coefficients for DMAA, octodrine, and AMP citrate in intragastric subchronic injection to mice

Показатель	ДМАА	Октодрин	АМП цитрат
ΣLD_{50n}	2 974,5 мг/кг	2410 мг/кг	946 мг/кг
Kk	7,5	10,8	6,1
Степень кумуляции, %	<20	<20	<20

В таблице 3 представлены значения коэффициентов кумуляции для ДМАА, октодрин и АМП цитрата в исследовании субхронической токсичности.

Согласно классификации Л.И. Медведя, полученные коэффициенты позволяют заключить, что для всех трех алифатических аминов характерен слабый вид кумуляции, со степенью кумуляции менее 20 %.

Используя коэффициент пересчета (Кп) с мыши на человека, равный 11,8, были получены следующие расчетные показатели LD₅₀ ДМАА, октодрин и АМП цитрата: 33,77, 18,77 и 13,05 мг/кг веса человека соответственно, при этом ΣLD_{50n} составили 252, 204 и 80 мг/кг. Отмечено, что с увеличением доз веществ от 0,15 LD₅₀ и более у животных фиксировали различные отклонения зоосоциального поведения. Указанные особенности позволили предположить, что доза без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ) [29] алифатических аминов для мышей не превышает 0,1 LD₅₀ и составляет для ДМАА, октодрин и АМП цитрата 39,85; 22,15; 15,41 мг/кг соответственно.

Исходя из этого, эквивалентная доза человека (ЭДЧ), рассчитанная по формуле: ДБНОЭ/ Кп = ЭДЧ, равна 3,37; 1,8; 1,3 мг/кг для ДМАА, октодрин и АМП цитрата соответственно. Максимальная рекомендованная начальная доза (МРНД), рассчитанная по формуле: МРНД = ЭДЧ/ КБ, при КБ = 10, равна 0,33; 0,18; 0,13 мг/кг для ДМАА, октодрин и АМП цитрата соответственно. Количество ДМАА для испытуемого I-фазы клинических испытаний весом 70 кг, согласно нашим прогнозам, равняется 24 мг, что согласуются с литературными данными — 25 мг [25].

Была определена нижняя граница расчетного безопасного курса (РБК) и индекса безопасности (ИБ)

для каждого исследуемого вещества при использовании средней суточной дозы для человека, определенной производителем. РБК для ДМАА составил 1 мг/кг, для октодрин — 1 мг/кг, для АМП цитрата — 2 мг/кг [29]. Нижняя граница РБК для ДМАА, октодрин и АМП цитрата составила 252, 204 и 40 мг/сут. Клинический курс равен 7 сут, исходя из безопасного срока приема данного класса препаратов, исключающего развитие зависимости. Индекс безопасности для ДМАА, октодрин и АМП цитрата равен 36, 29,1 и 5,7 соответственно, что позволяет отнести данные соединения к III классу токсичности (малотоксичные) согласно классификации Т.А. Гуськовой.

В ходе субхронического эксперимента в отношении некоторых модельных веществ отмечали появление специфических проявлений психотропного действия. Так, в отношении АМП цитрата, начиная с дозы 23,1 мг/кг, что составляло 0,15 LD₅₀ (5-е сутки курсового введения), регистрировали выраженный проагрессивный эффект, который нельзя было объяснить естественными процессами выстраивания иерархии. Для исключения гибели экспериментальных животных вследствие травм, полученных в ходе агрессивных действий сородичей, каждое животное рассаживали в отдельные клетки.

5. Выводы

1. Основные психостимулирующие алифатические амины, представленные на российском рынке (ДМАА, ДМГА, ДМБА), обладают слабой кумуляцией, со степенью <20 %.

2. За счет агонистического влияния на адренорецепторы к ДМАА, октодрин и АМП цитрату может

развиваться привыкание, а для минимизации рисков развития синдрома отмены целесообразно ограничить курс их приема до 5 сут.

3. Октодрин и АМП цитрат обладают проагрессивным действием.

Вклад авторов:

Яковлев Олег Александрович — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала, редактирование.

Вахвийнен Мария Сергеевна — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Юдин Михаил Анатольевич — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Анохин Александр Геннадьевич — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Коновалов Алексей Владимирович — подготовка текста статьи, сбор и обработка материала.

Список литературы

1. **Cohen P.A.** DMAA as a dietary supplement ingredient. Arch. Intern. Med. 2012;172(13):1038–1039. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1677>
2. **Forrester M.** Exposures to 1,3-dimethylamylamine-containing products reported to Texas poison centers. Hum. Exp. Toxicol. 2013;32(1):18–23. <https://doi.org/10.1177/0960327112454895>
3. **Планида Е.В.** Проблемные вопросы использования в спорте запрещенных субстанций. Ученые записки Белорусского государственного университета физической культуры. 2019;22:241–247.
4. **Gee P., Jackson S., Easton J.** Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. N. Z. Med. J. 2010;123(1327):124–127.
5. **Salinger L., Daniels B., Sangalli B., Bayer M.** Recreational use of a body-building supplement resulting in severe cardiotoxicity. Clinical Toxicology. 2011;49:573–574.
6. **McCarthy C.G., Farney T.M., Canale R.E., Alleman R.J. Jr., Bloomer R.J.** A finished dietary supplement stimulates lipolysis and metabolic rate in young men and women. Nutr. Metab. Insights. 2012;5:23–31. <https://doi.org/10.4137/NMI.S8567>
7. **Bloomer R.J., Harvey I.C., Farney T.M., Bell Z.W., Canale R.E.** Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. Phys. Sportsmed. 2011;39(3):111–120. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.09.1927>
8. **Rickli A., Hoener M.C., Liechti M.E.** Pharmacological profiles of compounds in preworkout supplements (“boosters”). Eur. J. Pharmacol. 2019;859:172515. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172515>
9. **Nurminen M.L., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H.** Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. Eur. J. Clin. Nutr. 1999;53(11):831–839. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600899>
10. **Dolan S.B., Gatch M.B.** Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. Drug Alcohol Depend. 2015;146:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.006>
11. **Павлова О.Ю.** Влияние применения и отмены 1,3-диметиламина (ДМАА) на поведение крыс. В: Проблемы медицины и биологии: материалы международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Ч. 2. Кемерово: КемГМУ; 2020. с. 89–90.

4. Мы рекомендуем проводить токсикологические исследования данных препаратов с отсаживанием оскобей в отдельные клетки с целью минимизации риска искусственного занижения выживаемости экспериментальных животных.

Authors' contributions:

Oleg A. Yakovlev — manuscript preparation, collection and processing of material, editing.

Mariya S. Vakhviyaynen — manuscript preparation, collection and processing of material.

Mihail A. Judin — manuscript preparation, collection and processing of material.

Aleksandr G. Anokhin — manuscript preparation, collection and processing of material.

Aleksei V. Konovalov — manuscript preparation, collection and processing of material.

References

1. **Cohen P.A.** DMAA as a dietary supplement ingredient. Arch. Intern. Med. 2012;172(13):1038–1039. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1677>
2. **Forrester M.** Exposures to 1,3-dimethylamylamine-containing products reported to Texas poison centers. Hum. Exp. Toxicol. 2013;32(1):18–23. <https://doi.org/10.1177/0960327112454895>
3. **Planida E.V.** Problems of prohibited substances use in sport. Uchenye zapiski Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta fizicheskoi kul'tury [Scientific notes of the Belarusian State University of Physical Culture]. 2019;22:241–247 (In Russ.).
4. **Gee P., Jackson S., Easton J.** Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. N. Z. Med. J. 2010;123(1327):124–127.
5. **Salinger L., Daniels B., Sangalli B., Bayer M.** Recreational use of a body-building supplement resulting in severe cardiotoxicity. Clinical Toxicology. 2011;49:573–574.
6. **McCarthy C.G., Farney T.M., Canale R.E., Alleman R.J. Jr., Bloomer R.J.** A finished dietary supplement stimulates lipolysis and metabolic rate in young men and women. Nutr. Metab. Insights. 2012;5:23–31. <https://doi.org/10.4137/NMI.S8567>
7. **Bloomer R.J., Harvey I.C., Farney T.M., Bell Z.W., Canale R.E.** Effects of 1,3-dimethylamylamine and caffeine alone or in combination on heart rate and blood pressure in healthy men and women. Phys. Sportsmed. 2011;39(3):111–120. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.09.1927>
8. **Rickli A., Hoener M.C., Liechti M.E.** Pharmacological profiles of compounds in preworkout supplements (“boosters”). Eur. J. Pharmacol. 2019;859:172515. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172515>
9. **Nurminen M.L., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H.** Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. Eur. J. Clin. Nutr. 1999;53(11):831–839. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600899>
10. **Dolan S.B., Gatch M.B.** Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. Drug Alcohol Depend. 2015;146:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.006>
11. **Pavlova O.Yu.** Effect of 1,3-dimethylamine (DMAA) administration and withdrawal on rat behavior. In: Problems of medicine and biology: Materials of the international scientific-practical conference of young scientists and students. Part 2. Kemerovo: Kemerovo State Medical University; 2020. с. 89–90 (In Russ.).

12. Fontana R.J. Severe Acute Hepatitis Attributed to the Herbal and Dietary Supplement OxyELITE Pro. Clin. Liver Dis. (Hoboken). 2019;14(2):45–48. <https://doi.org/10.1002/cld.809>
13. Foley S., Butlin E., Shields W., Lacey B. Experience with OxyELITE pro and acute liver injury in active duty service members. Dig. Dis. Sci. 2014;59(12):3117–3121. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3221-4>
14. Heidemann L.A., Navarro V.J., Ahmad J., Hayashi P.H., Stolz A., Kleiner D. E., et al. Severe Acute Hepatocellular Injury Attributed to OxyELITE Pro: A Case Series. Dig. Dis. Sci. 2016;61(9):2741–2748. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4181-7>
15. Kuo C.L., Wang R.B., Shen L.J., Lien L.L., Lien E.J. G-protein coupled receptors: SAR analyses of neurotransmitters and antagonists. J. Clin. Pharm. Ther. 2004;29 (3):279–298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00563.x>
16. Schlessinger A., Geier E., Fan H., Irwin J.J., Shoi-chet B.K., Giacomini K. M., et al. Structure-based discovery of prescription drugs that interact with the norepinephrine transporter, NET. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011;108(38):15810–15815. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106030108>
17. Микшта А.Ю., Эрдниев Л.П., Власов А.А., Леготин И.В., Ермолаева И.А., Комиссаренко С.А., и др. Возможности сохранения работоспособности при отравлениях фосфорорганическими соединениями. Вестник войск РХБ защиты. 2019;3(4):311–318.
18. Catalani V., Prilutskaya M., Al-Imam A., Marrinan S., Elgharably Y., Zloh M., et al. Octodrine: New Questions and Challenges in Sport Supplements. Brain Sci. 2018;8(2):34. <https://doi.org/10.3390/brainsci8020034>
19. Cohen P.A., Travis J.C., Venhuis B.J. A synthetic stimulant never tested in humans, 1,3-dimethylbutylamine (DMBA), is identified in multiple dietary supplements. Drug Test. Anal. 2015;7(1):83–87. <https://doi.org/10.1002/dta.1735>
20. Wang S.Y., Song Y., Xu M., He Q.H., Han Q.D., Zhang Y.Y. Internalization and distribution of three alpha1-adrenoceptor subtypes in HEK293A cells before and after agonist stimulation. Acta Pharmacol. Sin. 2007;28(3):359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00509.x>
21. Vincent J., Dachman W., Blaschke T.F., Hoffman B.B. Pharmacological tolerance to alpha 1-adrenergic receptor antagonism mediated by terazosin in humans. J. Clin. Invest. 1992;90(5):1763–1768. <https://doi.org/10.1172/JCI116050>
22. Graf P., Hallén H., Juto J. E. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. Acta Otolaryngol. 1995;115(1):71–75. <https://doi.org/10.3109/00016489509133350>
23. Graf P., Hallén H. [Daily administration of nose drops can cause chronic nasal congestion]. Lakartidningen. 1996;93(4):259–262.
24. Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N., et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. 2013;130(3):137–144. <https://doi.org/10.1016/j.an-orl.2012.09.005>
25. Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. Rhinology. 1996;34(1):9–13.
26. Schilling B.K., Hammond K.G., Bloomer R.J., Presley C.S., Yates C.R. Physiological and pharmacokinetic effects of oral 1,3-dimethylamylamine administration in men. BMC Pharmacol. Toxicol. 2013;14:52. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-52>
12. Fontana R.J. Severe Acute Hepatitis Attributed to the Herbal and Dietary Supplement OxyELITE Pro. Clin. Liver Dis. (Hoboken). 2019;14(2):45–48. <https://doi.org/10.1002/cld.809>
13. Foley S., Butlin E., Shields W., Lacey B. Experience with OxyELITE pro and acute liver injury in active duty service members. Dig. Dis. Sci. 2014;59(12):3117–3121. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3221-4>
14. Heidemann L.A., Navarro V.J., Ahmad J., Hayashi P.H., Stolz A., Kleiner D. E., et al. Severe Acute Hepatocellular Injury Attributed to OxyELITE Pro: A Case Series. Dig. Dis. Sci. 2016;61(9):2741–2748. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4181-7>
15. Kuo C.L., Wang R.B., Shen L.J., Lien L.L., Lien E.J. G-protein coupled receptors: SAR analyses of neurotransmitters and antagonists. J. Clin. Pharm. Ther. 2004;29 (3):279–298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00563.x>
16. Schlessinger A., Geier E., Fan H., Irwin J. J., Shoi-chet B.K., Giacomini K. M., et al. Structure-based discovery of prescription drugs that interact with the norepinephrine transporter, NET. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011;108(38):15810–15815. <https://doi.org/10.1073/pnas.110603010817>
17. Mikshta A. Yu., Erdniev L.P., Vlasov A.A., Legotin I.V., Ermolaeva I.A., et al. Possibilities of maintaining efficiency in case of poisoning with organophosphorus compounds. Vestnik voisk RKHB zashchity = Journal of NBC Protection corps. 2019;3(4):311–318 (In Russ.).
18. Catalani V., Prilutskaya M., Al-Imam A., Marrinan S., Elgharably Y., Zloh M., et al. Octodrine: New Questions and Challenges in Sport Supplements. Brain Sci. 2018;8(2):34. <https://doi.org/10.3390/brainsci8020034>
19. Cohen P.A., Travis J.C., Venhuis B.J. A synthetic stimulant never tested in humans, 1,3-dimethylbutylamine (DMBA), is identified in multiple dietary supplements. Drug Test. Anal. 2015;7(1):83–87. <https://doi.org/10.1002/dta.1735>
20. Wang S.Y., Song Y., Xu M., He Q.H., Han Q.D., Zhang Y.Y. Internalization and distribution of three alpha1-adrenoceptor subtypes in HEK293A cells before and after agonist stimulation. Acta Pharmacol. Sin. 2007;28(3):359–366. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00509.x>
21. Vincent J., Dachman W., Blaschke T.F., Hoffman B.B. Pharmacological tolerance to alpha 1-adrenergic receptor antagonism mediated by terazosin in humans. J. Clin. Invest. 1992;90(5):1763–1768. <https://doi.org/10.1172/JCI116050>
22. Graf P., Hallén H., Juto J.E. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. Acta Otolaryngol. 1995;115(1):71–75. <https://doi.org/10.3109/00016489509133350>
23. Graf P., Hallén H. [Daily administration of nose drops can cause chronic nasal congestion]. Lakartidningen. 1996;93(4):259–262.
24. Mortuaire G., de Gabory L., François M., Massé G., Bloch F., Brion N., et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. 2013;130(3):137–144. <https://doi.org/10.1016/j.an-orl.2012.09.005>
25. Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. Rhinology. 1996;34(1):9–13.
26. Schilling B.K., Hammond K.G., Bloomer R.J., Presley C.S., Yates C.R. Physiological and pharmacokinetic effects of oral 1,3-dimethylamylamine administration in men. BMC Pharmacol. Toxicol. 2013;14:52. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-52>

27. **Миронов А.**, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая Москва: Гриф и К; 2012.

28. **Толоконцев Н., Филов В.** Основы промышленной токсикологии (руководство). Ленинград: Медицина; 1976.

29. **Гуськова Т.** Токсикология лекарственных средств. Москва: МВД; 2003.

27. **Mironov A.**, ed. Guidelines for preclinical assessment of drug. Vol 1, Moscow: Grif i K Publ.; 2012 (In Russ.).

28. **Tolokoncev N., Filov V.** Basics of industrial toxicology (Guide). Leningrad: Meditsina; 1976 (In Russ.).

29. **Gus'kova T.** Drugs toxicology. Moscow: MVD Publ.; 2003 (In Russ.).

Информация об авторах:

Яковлев Олег Александрович*, научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Вахвийнен Мария Сергеевна, младший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Юдин Михаил Анатольевич, д. м. н., доцент, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Анохин Александр Геннадьевич, к. м. н., ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Коновалов Алексей Владимирович, научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4 (gniiivm_15@mail.ru)

Information about the authors:

Oleg A. Yakovlev*, researcher of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Mariya S. Vakhviyaynen, junior researcher of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Mihail A. Judin, Ph.D. (Medicine), Associate Professor of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Aleksandr G. Anokhin, M.D., Ph.D. (Medicine) of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

Aleksei V. Kononov, researcher of State Scientific Research Test Institute of the military medicine, 4, Lesoparkovaya str., St. Petersburg, 195043, Russia (gniiivm_15@mail.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author