

УДК: 615.036.8: 612.766: 616-092.9

Изыскание соединений с актопротекторной активностью среди производных аминокэтанола с кислотами цикла Кребса

©2020. В.Ц. Болотова^{1*}, Е.Б. Шустов¹, С.В. Оковитый¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 16.11.2020 г.

После доработки 23.12.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

Данное исследование проведено с учетом того, что продолжают оставаться актуальными поиск и внедрение в медицинскую практику препаратов для фармакологической коррекции утомления и восстановления физической работоспособности при астенических явлениях после перенесенных заболеваний, физических нагрузок у военнослужащих, спортсменов и лиц пожилого возраста.

В ходе исследования мы преследовали цель изучить влияние производных диметиламино- и диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот (производных аминокэтанола с кислотами цикла Кребса) на физическую работоспособность белых беспородных самцов мыши.

Исследование проводилось на 490 беспородных мышах-самцах массой 22–24 г. В качестве скрининговой модели для изучения влияния новых соединений на физическую работоспособность выбран тест предельного плавания с грузом.

Для выбора наиболее эффективного из синтезированных соединений был выполнен скрининг фармакологической активности влияния новых соединений, фумарового эфира диэтиламино- и диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла Кребса, на физическую работоспособность самцов мыши.

Статистическую обработку полученных данных для установления различий между группами проводили, используя F-критерий дисперсионного анализа.

Как показали исследования, по своему влиянию на физическую работоспособность данные соединения превосходили препарат сравнения – деанола ацеглумат в оптимальной дозе 50 мг/кг.

В процессе разработки новых актопротекторных средств мы считаем целесообразным использовать способность кислот цикла Кребса усиливать антигипоксическую, актопротекторную и ноотропную активность базовых катионных групп в солях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скрининговые исследования; физическая работоспособность; предельное плавание; актопротекторная активность; беспородные мыши-самцы; тест вынужденное плавание; янтарная соль фумарового эфира диэтиламиноэтанола

DOI: 10.17816/phf50230/2713-153X-2020-4-2-28-35

СОКРАЩЕНИЯ:

ДЭАЭ – диэтиламиноэтанола;

ДМАЭ – диметиламиноэтанола;

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;

КА – коэффициент активности;

Ксэ – коэффициент сравнительной эффективности;

ЦНС – центральная нервная система;

ANOVA – метод дисперсионного анализа;

ФДЭС – соединение «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат».

ВВЕДЕНИЕ

Физическая работоспособность является одним из наиболее информативных показателей состояния организма. Патологии и нарушения в работе печени [1], сердечно-сосудистой и дыхательной систем будут приводить к ее снижению. Еще одним фактором, влияющим на работоспособность, является состояние центральной нервной системы. Так, при различных травмах центральной нервной системы зачастую происходит не только снижение физической работоспособности, но и нарушение двигательной активности в целом [2].

Таким образом, физическая работоспособность является интегративным показателем здоровья организма в целом. Это делает тесты по оценке физической работоспособности важными в мониторинге наиболее значимых и распространенных заболеваний, являющихся наиболее частой причиной смерти и инвалидизации в развитых странах.

Актуальным является поиск и внедрение в медицинскую практику препаратов для фармакологической коррекции утомления и восстановления физической работоспособности при астенических явлениях после перенесенных заболеваний, физических нагрузок у военнослужащих, спортсменов и лиц пожилого возраста.

На сегодняшний день среди препаратов с актопротекторным действием одну из самых изученных групп составляют синтетические средства различных химических классов. Наиболее изучены производные имидазола: 2-этилтиобензимидазол («эталонный» актопротектор) и производные аминоксадамантина – адамонтилбромфениламин [3]. Тем не менее, номенклатура современных актопротекторных средств крайне ограничена, несмотря на высокую потребность в них личного состава военных формирований, сотрудников спасательных служб, спортсменов, пациентов при различных астенических состояниях.

Представляет интерес поиск новых актопротекторов среди средств неистощающего характера, которые по химической структуре близки к естественным метаболитам организма и способны повышать устойчивость организма к физическим нагрузкам без увеличения потребления кислорода и теплопродукции, повышая коэффициент полезного действия [3].

В качестве потенциальных средств с актопротекторной активностью большой интерес представляют производные аминоксанола (этанолamina), обладающие широким спектром фармакологической активности, в том числе в отношении умственной и физической работоспособности [4, 5].

Поскольку фармакологическая коррекция процессов умственного и физического утомления имеет ряд общих принципов, то соединения, обладающие ноотропным и антиоксидантным действием, перспективны для изучения в качестве актопротекторов [6].

Заметной актопротекторной активностью обладают также активаторы главного энергетического механизма клеток – цикла Кребса, к которым, в частности, относятся янтарная, яблочная, фумаровая, альфа-кетоглутаровая кислоты и препараты их солей [6–8].

В исследованиях Г.А. Фрелих и Е.И. Маевского было показано, что интермедиаты цикла трикарбоновых кислот способствуют сохранению дыхания митохондрий и поддержанию трансмембранного потенциала ионов водорода [9, 10].

Важно, что на мировом фармацевтическом рынке отсутствуют препараты с актопротекторной активностью, разработанные на основе фумаровой кислоты. В связи с этим поиск таких новых препаратов с актопротекторной активностью среди соединений, состоящих из фумарового эфира диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот, является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния производных диметиламино- и диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот на физическую работоспособность белых беспородных самцов мыши.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на 490 беспородных мышах-самцах массой 22–24 г и выполнялось в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово», прошли необходимый карантин и содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде.

Объектами исследования были выбраны соединения – продукты взаимодействия диметиламино- и диэтиламиноэтанола с некоторыми интермедиатами цикла трикарбоновых кислот (фумаровый эфир ДЭАЭ и ДМАЭ в виде солей: с фумаровой и янтарной кислотами, L-малатом, альфа-кетоглутаратам), которые синтезированы на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Минздрава России.

В качестве препаратов сравнения использовали:

- производное аминоксанола, 2-(диметиламино)этанол N-ацетил-L-глутаминовой кислоты (деанола ацеглумат, ООО «Экохим-инновации», Россия);
 - этилтиобензимидазол (ЗАО «Фармпроект», Россия).
- Выбор этилтиобензимидазола происходил на основании следующих критериев:
- наличие данных о применении вещества для фармакологической коррекции физической работоспособности;
 - доступность на российском фармацевтическом рынке;
 - возможность энтерального введения экспериментальным животным.

Деанол ацеглумат является ноотропным препаратом, по химической структуре близким к естественным метаболитам головного мозга (таким как гамма-аминомасляная и глутаминовая кислоты). Оказывает нейропротекторное действие, способствует улучшению памяти и процесса обучения, оказывает положительное влияние при астенических и адинамических расстройствах (повышая двигательную и психическую активность пациентов).

Выбор его для сравнения происходил на основании следующих критериев:

- сходство структуры с изучаемым веществом;
- наличие данных о применении вещества для фармакологической коррекции физической работоспособности;

– доступность на российском фармацевтическом рынке;
– возможность энтерального введения экспериментальным животным.

Оценка работоспособности лабораторных животных в данной работе осуществлялась с помощью теста «Вынужденное плавание» с грузом. Классическая методика теста «отчаяния» Порсолта («Вынужденного плавания») используется для испытания антидепрессивного действия веществ [11]. Однако она, в силу своей простоты, широко применяется для оценки эффектов стимуляторов работоспособности в условиях стресса. Тест принудительного плавания представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты [12, 13, 14].

Модификация данной методики Научным центром биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства позволяет применять его для оценки актопротекторных свойств. Для проведения теста животных (мышей) с дополнительным грузом 6% (аэробная нагрузка) или 10% (аэробно-анаэробная нагрузка) от массы тела, закрепленным на уровне крестца, помещали в резервуар с водой. Емкость для плавания, имеющую форму цилиндра (диаметр – 10 см, высота – 25 см) за сутки до исследования заполняли водой (22–24 °С) на треть объема таким образом, чтобы животное не имело возможности выпрыгнуть или достать до дна хвостом.

Исследование проводили в стандартных условиях (утренние часы, обычный уровень освещенности). Животных накануне исследования на ночь оставляли без корма при свободном доступе к воде.

Лабораторным животным после взвешивания, за 45–60 минут до начала тестирования работоспособности зондом перорально вводили расчетную дозу исследуемого препарата. За 15–20 минут до начала тестирования работоспособности (для сглаживания возможной стресс-реакции) на животном фиксировали подобранный груз.

При начале исследования мышь без резких движений погружали в емкость с водой. Секундомер включали при первых плавательных движениях животного. Анализируемым показателем, отражающим физическую работоспособность лабораторных животных, было время предельного плавания животных (время до полного отказа от плавания) [15]. Увеличение длительности плавания мышей в минутах расценивали как повышение физической работоспособности животных.

Оценивали специфическую активность анализируемой субстанции, которая выражается в относительных единицах (по отношению к контролю, в безразмерном варианте или в процентном исчислении), на основе среднегрупповых значений по формуле:

$$KA = X_{\text{пр}} / X_{\text{к}},$$

где

KA – коэффициент активности;

X_{пр} – значение анализируемого показателя работоспособности при приеме препарата X;

X_к – в контрольной группе.

Кроме того, определяли коэффициент сравнительной эффективности по формуле:

$$K_{\text{сэ}} = X_{\text{пр}} / X_{\text{э}},$$

где

X_{пр} – значение анализируемого показателя в условиях тестирования работоспособности при приеме препарата;

X_э – то же при приеме эталонного препарата.

Статистическую обработку полученных данных для установления различий между группами (например, опытной и контрольной) проводили, используя F-критерий дисперсионного анализа. Числовые данные, приводимые в таблице, представлены в виде:

среднее арифметическое (M) ± стандартная ошибка среднего (m).

Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе разработки новых актопротекторных средств мы считаем целесообразным использовать способность кислот цикла Кребса усиливать антигипоксическую, актопротекторную и ноотропную активность базовых катионных групп в солях. Такое свойство было показано в отношении янтарнокислых солей амтизола, гутимины, этилтиобензимидазола [16], 3-оксипиридина [17], ГАМК [18] и других соединений.

Мы предполагаем, что в химической структуре разрабатываемого перспективного актопротектора должны будут присутствовать следующие фармакофорные группировки:

- катионная часть – фумаровый эфир диэтиламиноэтанола.
- анионная часть – кислотный остаток одной из солей цикла Кребса (янтарной, яблочной, фумаровой или альфа-кетоглутаровой), выбор которой будет осуществлен по результатам проведенного скрининга.

Подобные структуры, но на основе янтарного эфира диметиламиноэтанола с отчетливым позитивным влиянием на работоспособность, устойчивость к гипоксии и стрессу, воздействию низких температур известны. В медицинской литературе описано антиастеническое действие диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты [19]. Как средство повышения физической работоспособности, особенно при воздействии низких температур, применялся препарат яктон (янтарная соль янтарного эфира диметиламиноэтанола) [20]. Адаптогенное и стресспротективное действие описано для сукцината моно[(2-диметиламино) этилового эфира] янтарной кислоты [21]. Так, при помещении животных на шесть часов в холододовую камеру (–15/–17 °С) применение сукцинатсодержащего препарата увеличивало их выживаемость. На модели двигательного стресса с использованием методики лишения экспериментальных животных сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане препарат показал выраженное защитное действие в отношении как показателей функциональной активности ЦНС, так и развития целого ряда патофизиологических проявлений стресс-синдрома [21].

Известно, что биологическую активность проявляют метильные и этильные производные аминокетанола, которые являются предшественниками или аналогами холина (триметиламиноэтанола) и ацетилхолина, а также входят в состав фосфолипидов клеточных мембран. Именно эти производные и были использованы при разработке новых соединений.

К гидроксильному остатку аминокетанола была присоединена фумаровая кислота с образованием фумарового эфира – соответствующего аминокетанольного производного, ставшего катионной частью будущего соединения. В последующем были получены соли фумаровых эфиров аминокетанола и кислот цикла Кребса (янтарной, яблочной, кетоглутаровой, фумаровой). На кафедре органической химии в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете были синтезированы диэтиламиноэтанол (основание) и восемь соединений, являющихся солями кислот цикла Кребса аминокетанольных производных фумаровой кислоты (табл. 1).

Для выбора наиболее эффективного из синтезированных соединений был выполнен скрининг фармакологической активности. В качестве скрининговой модели для изучения влияния новых соединений на физическую работоспособность выбран тест предельного плавления с грузом. Результаты выполнения животными этого теста зависят от их общего состояния и работоспособности, их эмоционального статуса, активности, устойчивости к гипоксии [12], что позволяет использовать данную методику в комплексе с другими биомедицинскими методиками для оценки нескольких направлений фармакологической активности, включая актопротекторную. Она стандартизирована и широко используется в биомедицинских исследованиях [15]. Скрининговое исследование выполнено на беспородных белых мышах, температура воды в бассейне 28 ± 1 °C, утяжеление – 6% от массы тела.

Так как для вновь синтезированных соединений не был известен рабочий диапазон доз, то в ходе скринингового исследования оценивалась также зависимость работоспособности животных от введенной дозы соединения. Исследовался диапазон доз от 10 до 75 мг/кг при однократном пероральном введении за час до проведения тестирования. Полученные результаты сопоставлялись не только с контрольной группой животных, которым вводилось эквивалентное количество физиологического раствора, но и с препаратом сравнения – разрешенным к клиническому применению ноотропным средством аминокетанольного ряда деанола ацеглуматом и этили-

обензимидазола гидрохлоридом. В каждой группе было по десять животных, что позволяло корректно проводить статистическую обработку данных.

Результаты скрининговой серии исследований представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных показывает, что максимально высокую и статистически достоверную фармакологическую активность в скрининговом тесте показывают соединения «Фумарат – ДМАЭ – Фумарат» в дозе 75 мг/кг и «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат» в дозе 10 мг/кг, а также сам диэтиламиноэтанол (ДЭАЭ основание) в дозе 50 мг/кг. По своему влиянию на работоспособность животных они превосходили препарат сравнения – деанола ацеглумат – в оптимальной дозе 50 мг/кг. Последний обеспечивал повышение времени предельного плавления животных на 74%, в то время как исследуемые соединения показали результаты +175%, +162% и +121% к контролю. Актопротекторная активность соединений «Фумарат – ДМАЭ – Фумарат» и «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат» сопоставима с эффектом этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг).

Так как фармакологическая активность соединения обратно пропорциональна его дозе, вызывающей заданную степень эффекта, то по результатам скринингового исследования более активным может считаться вещество «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат» (рис. 1).

В условиях аэробно-анаэробной физической работоспособности (плавание мышей с грузом 10%) ФДЭС был изучен в широком диапазоне доз от 1 мг/кг до 300 мг/кг (рис. 2).

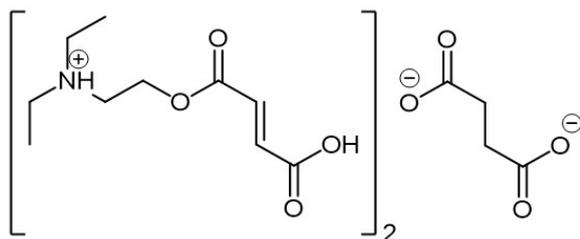


Рис. 1. Структурная формула бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата
Fig. 1. Structural formula bis{2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanamine} butanedioate

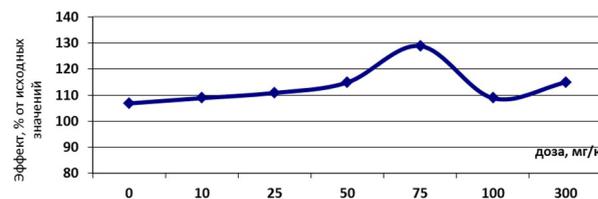


Рис. 2. Кривая «Доза – Эффект» для однократного введения ФДЭС при тестировании физической работоспособности лабораторных животных
Fig. 2. Dose-Effect curve for single administration of PDES when testing the physical performance of laboratory animals

Исследуемые соединения фумаровой кислоты
Test compounds of fumaric acid

Табл.1.
Table 1.

№ п/п	Соединение		
	Катионная часть		Анионная часть
	Кислота	Производное аминокетанола	Кислота
1	-		-
2	Фумаровая		Альфа-кетоглутаровая
3	Фумаровая	Диэтиламиноэтанол	Фумаровая
4	Фумаровая		Янтарная
5	Фумаровая		DL-яблочная
6	Фумаровая		Альфа-кетоглутаровая
7	Фумаровая		Фумаровая
8	Фумаровая	Диметиламиноэтанол	Янтарная
9	Фумаровая		DL-яблочная

Влияние изучаемых соединений на физическую работоспособность мышей при однократном введении
The effect of the studied compounds on the physical performance of mice after a single administration

Табл.2.

Table 2.

№ п/п	Препарат	Доза, мг/кг	Продолжительность плавания			
			М±m, мин	КА,%	Ксэ1,%	Ксэ2,%
1	Контроль	-	5,41±0,21	100	57	38
2	Этилтиобензимидазола гидрохлорид	25	14,23±1,23*	272	151	100
3	ДМАЭ – ацеглумат	10	5,68±0,27	105	60	39
4	ДМАЭ – ацеглумат	25	4,03±0,34	75	43	40
5	ДМАЭ – ацеглумат	50	9,41±1,21*	174	100	66
6	ДМАЭ – ацеглумат	75	8,56±1,39	158	91	61
7	ДЭАЭ – основание	10	8,54±1,17	156	90,8	60
8	ДЭАЭ – основание	25	7,95±1,08	147	84	56
9	ДЭАЭ – основание	50	11,95±1,66*	221	127	84
10	ДЭАЭ – основание	75	7,77±0,82	144	83	55
11	Фумарат – ДЭАЭ – основание	10	7,04±1,56	130	75	49
12	Фумарат – ДЭАЭ – основание	25	6,33±0,84	117	67	44
13	Фумарат – ДЭАЭ – основание	50	4,10±0,48	76	44	29
14	Фумарат – ДЭАЭ – основание	75	7,17±0,81	133	76	50
15	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	10	6,86±1,45	127	73	48
16	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	25	8,39±0,72	155	89	60
17	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	50	7,92±0,55	146	84	56
18	Фумарат – ДЭАЭ – Кетоглутарат	75	8,61±1,20	159	91	61
19	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	10	7,76±1,06	143	82	55
20	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	25	5,83±0,42	108	62	41
21	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	50	4,62±0,39	85	49	32,5
22	Фумарат – ДЭАЭ – Фумарат	75	4,50±0,42	83	48	31,6
23	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	10	14,17±4,26*	262	151	99,6
24	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	25	6,06±0,89	112	64	43
25	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	50	5,19±0,97	96	55	36,5
26	Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат	75	4,91±0,93	91	52	34,5
27	Фумарат – ДМАЭ – основание	10	7,76±0,85	143	82	54,5
28	Фумарат – ДМАЭ – основание	25	9,23±1,16*	171	98	64,9
29	Фумарат – ДМАЭ – основание	50	5,08±0,41	94	54	35,8
30	Фумарат – ДМАЭ – основание	75	4,72±0,28	87	51	33,2
31	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	10	5,13±0,74	95	55	36
32	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	25	5,50±0,49	102	58	39
33	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	50	7,33±0,80	135	78	51,5
34	Фумарат – ДМАЭ – Фумарат	75	14,85±3,60*	275	158	104
35	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	10	7,84±1,37	145	83	55
36	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	25	6,73±1,78	124	72	47,3
37	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	50	6,14±0,58	114	65	43,1
38	Фумарат – ДМАЭ – Сукцинат	75	7,32±1,35	135	78	51,4
39	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	10	6,24±0,73	115	66	44
40	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	25	8,02±1,18	148	85	56,4
41	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	50	7,25±0,93	134	77	51
42	Фумарат – ДМАЭ – Кетоглутарат	75	7,69±0,48	142	82	54

Примечание: КА – актопротекторная активность анализируемой субстанции по отношению к контролю, %; Ксэ1 – коэффициент сравнительной эффективности актопротекторной активности анализируемой субстанции к ДМАЭ ацеглумату; Ксэ2 – коэффициент сравнительной эффективности актопротекторной активности анализируемой субстанции к этилтиобензимидазола гидрохлориду; * – отличие от группы контроля достоверно ($p < 0,05$, метод дисперсионного анализа ANOVA).

Note: KA – actoprotective activity of the analyzed substance in relation to the control, %; CCE1 – coefficient of comparative effectiveness of actoprotective activity of the analyzed substance to DMAE aceglumate; CCE2 – coefficient of comparative effectiveness of actoprotective activity of the analyzed substance to ethylthiobenzimidazole hydrochloride; * – significant difference from the control group ($p < 0.05$, dispersion analysis of variance ANOVA).

Кривая «Доза-Эффект» для ФДЭС при тестировании физической работоспособности животных в тесте вынужденного плавания с грузом 10% представлена на рис. 2.

Доза ФДЭС 75 мг/кг дала наибольший прирост времени плавания. Несмотря на то, что он не достиг статистической значимости различий по сравнению с показателями группы плацебо-контроля, эта доза может быть выбрана для дальнейших исследований, так как в исследованиях других авторов она показала высокую нейротропную активность [22, 23, 24]. Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено особенностями актопротекторного профиля действия соединения.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования подтвердили, что на мировом фармацевтическом рынке отсутствуют препараты с актопротекторной активностью, разработанные на основе фумаровой кислоты. В связи с этим поиск таких препаратов среди соединений, состоящих из фумарового эфира диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот, является актуальным.

В процессе разработки новых актопротекторных средств мы считаем целесообразным использовать способность кислот цикла Кребса усиливать антигипоксическую, актопротекторную и ноотропную активность базовых катионных групп в солях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EASL 2016. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016; 59: 1121-40. DOI 10.1007/s00125-016-3902-y.
2. Агеева, А.Г. Восстановительное лечение больных, перенесших мозговой инсульт, в амбулаторных условиях / А.Г. Агеева, Е.М. Лондон, С.В. Ходарев // Материалы первого всероссийского съезда врачей восстановительной медицины РеаСпоМед. – Москва, 2007. – 357 с.
3. Оковитый, С.В. Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения / С.В. Оковитый // Психофармакология и биологическая наркология. – 2003. – Т. 3. – № 1-2. – С. 510-516
4. Оковитый, С.В. Влияние различных фармакологических веществ на восстановление физической работоспособности после нагрузок в эксперименте / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – № 4. – С. 28-32.
5. Сысоев, Ю.И. Производные этаноламина как нейротропные средства / Ю.И. Сысоев, И.А. Титович, С.В. Оковитый [и др.] // Фармация. – 2019. – Т. 68. – № 1. – С. 48-55.
6. Шустов, Е.Б. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейротропным действием / Е.Б. Шустов, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семенов [и др.] // Биомедицина. – 2015. – № 1. – С. 18-23.
7. Оковитый, С.В. Антигипоксанты в современной клинической практике / С.В. Оковитый, Д.С. Суханов,

Янтарная соль фумарового эфира диэтиламиноэтанола обладает актопротекторной активностью, увеличивая выносливость экспериментальных животных при однократном пероральном введении при аэробной и аэробно-анаэробной физической нагрузке.

Выраженность актопротекторного эффекта в условиях аэробной физической нагрузки янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола (доза 10 мг/кг) сопоставима с таковой у этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг), но превосходит действие деанола ацеглумат (доза 50 мг/кг).

Актопротекторный эффект янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола реализуется в дозе 75 мг/кг в условиях аэробно-анаэробной физической нагрузки.

Новые соединения фумарового эфира диэтиламино- и диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла Кребса по своему влиянию на физическую работоспособность превосходили препарат сравнения – деанола ацеглумат в оптимальной дозе 50 мг/кг. Последний обеспечивал повышение времени предельного плавания животных на 74%, в то время как исследуемые соединения показали результаты +175%, +162%, +121% к контролю. Актопротекторная активность соединений «Фумарат – ДМАЭ – Фумарат» (доза 75 мг/кг) и «Фумарат – ДЭАЭ – Сукцинат» (доза 10 мг/кг) сопоставима с эффектом этилтиобензимидазола гидрохлорида (доза 25 мг/кг).

8. Оковитый, С.В. Применение сукцинатов в спорте / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92. – № 6. – С. 59-65.
9. Фрелих, Г.А. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий / Г.А. Фрелих, Н.Ю. Поломеева, А.С. Васильев [и др.] // СМЖ. – 2013. – № 3. – С. 7-13.
10. Маевский, Е.И. Биохимические основы механизма действия фумарат-содержащих препаратов / Е.И. Маевский, Е.В. Гришина // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2017. – Т. 18. – С. 50-80.
11. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под редакцией А.Н. Миронова. – Москва: Издательство Гриф и К, 2012. – 944 с.
12. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Том 1. Векторы экстраполяции / Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба, В.Н. Каркищенко [и др.] – Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2013. – 288 с.
13. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов в эксперименте / М.Л. Рылова. – Ленинград: Медицина, 1964. – 148 с.
15. Каркищенко, Н.Н. Методические рекомендации по биомедицинскому (доклиническому) изучению ле-



карственных средств, влияющих на физическую работоспособность / Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов Е.Б. [и др.] – Москва: ФМБА России, 2017. – 134 с.

16. Бобков, Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления. / Ю.Г. Бобков, В.М. Виноградов, В.Ф. Катков [и др.] – Москва: Медицина, 1984. – 208 с.

17. Лукьянова, Л.Д. Проблемы фармакологической коррекции гипоксии и поиска антигипоксантов / Л.Д. Лукьянова // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. – Москва, 1990. – С. 184 – 216.

18. Багметова, В.В. Экспериментальное сравнение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его соли с янтарной кислотой. / В.В. Багметова, А.Н. Кривицкая, И.Н. Тюренков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 4. – С. 53–55.

19. Hakus M, Guillot-Eliot N. Un nouvelle antiasthenique: la tonibral. Gas.Med.Fr. 2972; 79: 2353–6.

20. Зайцев, А.Г. Резистентность организма к холоду и ее фармакологическая коррекция: специальность 14.00.32 – авиационная, космическая и морская медицина, 14.00.25 – фармакология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Антон Георгиевич Зайцев; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова». – Санкт-Петербург, 1997. – 23 с.

21. Лозинский, М.О. Сукцинат моно[(2-диметиламино) этилового эфира] янтарной кислоты, обладающий адаптогенным и стресспротективным действием / М.О. Лозинский, Ю.Г. Бобков, А.П. Шиванюк [и др.] // А.с. СССР 1433957. Бюл. – 1988. – № 40. – 12 с.

22. Титович, И.А. Нейротропная активность нового производного аминокетанола в условиях экспериментальной ишемии головного мозга / И.А. Титович, Ю.И. Сысоев, В.Ц. Болотова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80. – № 5. – С. 3–6.

23. Титович, И.А. Изучение влияния производного аминокетанола на когнитивные функции лабораторных животных / И.А. Титович, С.В. Радько, Д.С. Лисицкий [и др.] // Биомедицина. – 2017. – № 3. – С. 102–110.

24. Титович, И.А. Антигипоксическая и ноотропная активность янтарной соли фумарового эфира диэтиламиноэтанола: специальность 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Ирина Александровна Титович; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации». – Санкт-Петербург, 2018. – 24 с.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вера Цезаревна Болотова, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Евгений Борисович Шустов, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Сергей Владимирович Оковитый, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vera Ts. Bolotova, Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Evgeniy B. Shustov, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Sergey V. Okovityi, Doctor of Medicine (MD), Professor, head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Identification of actoprotective compounds among Krebs cycle acid/aminoethanol derivatives

©2020. V.Ts. Bolotova¹, E.B. Shustov¹, S.V. Okovityi¹

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com

Received November 16, 2020;

Revised December 23, 2020;

Accepted December 24, 2020

This study was carried out taking into account the fact that the search for and introduction into medical practice of drugs for the pharmacological correction of fatigue and restoration of physical performance in asthenic phenomena after illness, physical exertion in military personnel, athletes and the elderly continues to remain relevant.

In the course of the study, we aimed to study the effect of dimethylamino and diethylaminoethanol derivatives with tricarboxylic acid cycle intermediates (aminoethanol derivatives with Krebs cycle acids) on the physical performance of white outbred male mice.

The study was carried out on 490 outbred male mice with body weight 22-24 grams. The limit swimming test with a load was chosen as a screening model to study the effect of new compounds on physical performance.

To select the most effective of the synthesized compounds, a screening of the pharmacological activity of the effect of the new compounds, fumar ester of diethylamino and dimethylaminoethanol with Krebs cycle intermediates, on the physical performance of male mice was performed.

Statistical processing of the data obtained to establish differences between groups was performed using the F-test of ANOVA.

Studies have shown that in their effect on physical performance, these compounds were superior to the reference drug - deanol aceglumate at an optimal dose of 50 mg / kg.

In the process of developing new actoprotective agents, we consider it appropriate to use the ability of the Krebs cycle acids to enhance the antihypoxic, actoprotective and nootropic activity of the base cationic groups in salts.

KEYWORDS: screening studies; physical performance; the ultimate swimming; actoprotective activity; outbred male mice; forced swimming test; succinic salt of diethylaminoethanol fumaric ester