

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ЛИСИЦКАЯ ЕЛИЗАВЕТА ЮРЬЕВНА

**ИЗЫСКАНИЕ ПРЕПАРАТОВ С АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
СРЕДИ КОМБИНИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ
ИНТЕРМЕДИАТЫ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Оковитый Сергей Владимирович

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Фармакологическая коррекция физической работоспособности	16
1.2 Актопротекторы и актопротекторная активность	19
1.3 Диметиламиноэтанол и его роль в повышении физической работоспособности.....	26
1.4 Роль промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот в повышении физической работоспособности.....	27
1.4.1 Янтарная кислота и сукцинаты.....	30
1.4.2 Яблочная кислота и малаты	33
1.4.3 Фумаровая кислота и фумараты	35
1.4.4 Альфа-кетоглутаровая кислота и кетоглутараты.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1 Животные и их содержание	41
2.2 Исследуемые соединения.....	41
2.3 Моделирование тренировочного процесса	44
2.4 Методы оценки показателей физической работоспособности.....	44
2.4.1 Методы оценки показателей физической работоспособности при однократном введении исследуемых препаратов нетренированным животным.....	44
2.4.2 Методы оценки показателей физической работоспособности при курсовом введении исследуемых препаратов тренированным животным.....	45
2.5 Методы оценки поведения, двигательной и исследовательской активности животных	46
2.6 Морфометрические показатели и гистологические исследования.....	47
2.7 Схема эксперимента.....	48
2.7.1 Схема эксперимента при однократном введении исследуемых препаратов нетренированным животным.....	48

2.7.2 Схема эксперимента при курсовом введении исследуемых препаратов тренированным животным	48
2.8 Прогнозирование параметров фармакокинетики	50
2.9 Статистическая обработка результатов	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1 Продолжительность плавания мышей в тесте «вынужденное плавание с грузом» после однократного введения исследуемых соединений.....	52
3.2 Статическая выносливость.....	55
3.2.1 Статическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки».....	55
3.2.2 Статическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки»	62
3.2.3 Сравнительный анализ статической выносливости животных при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки».....	69
3.3 Динамическая выносливость	74
3.3.1 Динамическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки».....	74
3.3.2 Динамическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки»	80
3.3.3 Сравнительный анализ динамической выносливости животных при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки».....	86
3.4 Масса тела.....	91
3.4.1 Прирост массы тела при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки».....	91
3.4.2 Прирост массы тела при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки».....	96
3.4.3 Сравнительный анализ прироста массы тела при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки»....	100

3.5 Двигательная и исследовательская активность в тесте «открытое поле» при курсовом введении исследуемых соединений.....	102
3.6 Когнитивные функции в тесте «закрытый крестообразный лабиринт» при курсовом введении исследуемых соединений.....	106
3.6.1 Когнитивные функции животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки»	109
3.6.2 Когнитивные функции животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки».....	116
3.6.3 Сравнительный анализ когнитивных функций животных при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки».....	126
3.7 Результаты гистологического исследования.....	128
3.8 Компьютерное прогнозирование параметров фармакокинетики выявленных соединений-лидеров.....	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ.....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Поиск и внедрение препаратов фармакологической коррекции утомления и восстановления физической работоспособности при астенических явлениях после перенесённых заболеваний, физических нагрузок у военнослужащих, спортсменов, лиц пожилого возраста начались в 60-70-х гг. XIX века и по сей день не утратили своей значимости.

Наиболее актуально изыскание новых соединений для повышения устойчивости организма к физическим нагрузкам среди средств недопингового, неистощающего характера, известных как актопротекторы. Впервые термин «актопротекторы» был введён группой исследователей В.М. Виноградовым, Ю.Г. Бобковым и А.В. Смирновым, под которым понимают особый класс адаптогенов, способных повышать устойчивость организма к физическим нагрузкам без увеличения потребления кислорода и теплопродукции, повышая при этом коэффициент полезного действия [Бобков Ю.Г., 1984; Виноградов В.М., 1986; Смирнов А.В., 1991; Смирнов А.В., 1993].

На сегодняшний день среди препаратов с актопротекторным действием одну из самых изученных групп составляют синтетические средства различных химических классов, а эталонным представителем является синтетический адаптоген этилтиобензимидазол [Оковитый С.В., 2003]. 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.

В качестве потенциальных средств с актопротекторной активностью большой интерес представляют производные аминоэтанола (этанолamina), обладающие широким спектром фармакологической активности, в том числе в отношении умственной и физической работоспособности [Оковитый С.В. и др., 2018; Сысоев Ю.И. и др., 2019]. 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 [Шустов Е.Б. и др., 2015а, 2015б]. Установлено, что этаноламин способен корригировать явления митохондриальной дисфункции за счет регуляции биогенеза митохондриальной дыхательной цепи через участия в синтезе кардиолипина и фосфатидилэтаноламина *in situ* [Writoban, V.V. et al., 2018].

Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) является центральным ядром обмена веществ, в ходе которого осуществляется тканевое дыхание и процесс синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) – универсального источника энергии. Так, что яблочная, альфа-кетоглутаровая, янтарная кислоты и их соли, вовлекаясь в процессы образования энергии, снижают уровень молочной кислоты в крови и тканях, повышают образование глюкозы из продуктов обмена. Усиление окисления этих органических кислот, и в особенности янтарной, является физиологическим приспособительным механизмом, благодаря которому повышается устойчивость к физическим нагрузкам [Яснецов В.В. и др., 2012; Шустов Е.Б., 2014, Шустов Е.Б. и др., 2015а, 2015б; Оковитый С.В. и др., 2015а, 2015б].

Соответственно, соль аминокетанолевого производного с интермедиатами цикла Кребса может оказывать более выраженное действие, чем исходное основание или же чистый субстрат цикла трикарбоновых кислот за счёт поддержания энергопродукции при двигательной гипоксии. В связи с чем проведение поиска новых препаратов с актопротекторной активностью среди комбинированных соединений, содержащих интермедиаты ЦТК является актуальным.

Степень разработанности

Изучаемые соединения являются новыми фармакологическими агентами, представляющими собой продукт взаимодействия диметиламиноэтанола с бутандиовой (янтарной) кислотой в виде солей: L-малата, альфа-кетоглутарата, сукцината и фумарата.

Отдельные компоненты соединения уже становились объектами исследований и обладают широким спектром фармакологических свойств, реализуемых через различные субстратные и рецепторные механизмы.

Диметиламиноэтанол (ДМАЭ) обладает свойствами антиоксиданта [Ливанов Г.А., 2002; Malanga G. 2012], а также является предшественником холина, обеспечивая, в том числе, синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран [Akesson B., 1977]. В литературе описано дозозависимое влияние ДМАЭ на время и скорость плавания лабораторных мышей: в низких дозах (10-80 мг/кг) он статистически не значимо уменьшал время, необходимое животным для прохождения бассейна, а в высоких (640-1280 мг/кг) – значимо увеличивал время плавания [Latz A., 1966]. Эти данные были подтверждены на здоровых добровольцах, принимавших ДМАЭ в дозе 100-300 мг в течении 2-х недель. У них наблюдалось увеличение мышечной силы, увеличение скоростных показателей физической работоспособности и улучшение обучаемости [Danysz A., 1967]. В настоящее время ДМАЭ, его соли и структурные аналоги используются в медицинской практике в терапии сердечно-сосудистых, неврологических, заболеваний, а также для коррекции умственной и физической работоспособности [Shipkowski K.A. et al., 2019].

Актопротекторная активность установлена для некоторых соединений диэтиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот [Оковитый С.В., 2018; Радько С.В., 2018].

Янтарная кислота, является не только классическим антигипоксантом, но также может выступать лигандом сукцинатных рецепторов, опосредуя такие эффекты, как повышение систолического артериального давления, усиление агрегации тромбоцитов и т.д. [Лукьянова Л.Д., 2001; Aguiar S.J., 2014; Оковитый С.В. и др., 2015а, 2015б, Приходько В.А. и др., 2021а, 2021б]. Фумаровая кислота повышает адаптационные возможности организма к действию повреждающих факторов и способствуют поддержанию гомеостаза [Шахмарданова, С.А., 2016], а также способна оказывать антигипоксическое действие в условиях «жесткой» гипоксии (фактически аноксии) [Маевский Е.И., 2017]. Альфа-кетоглутаровая

кислота, являющаяся молекулой с плейотропной метаболической активностью, также определена как агонист специфических рецепторов GPR99 [Wittenberger T. et al., 2002; Zdzisińska B. Et al., 2016]. Яблочная кислота и её соли малаты являются активаторами энергопродукции, выступают в роли антиоксидантов и антигипоксантов, в том числе на фоне физических нагрузок [Bendahan D. et al., 2002; Qiang F., 2015].

Кроме того, перечисленные интермедиаты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) ускоряют процессы восстановления после физических нагрузок [Кондрашова М.Н., 1971].

Однако, подобного рода сочетание диметиламиноэтанола и субстратов цикла трикарбоновых кислот до настоящего времени не изучалось. Всё указанное позволило сформулировать цель и задачи настоящей работы.

Цель и задачи

Целью работы явилось изыскание препаратов с актопротекторной активностью среди комбинированных соединений диметиламиноэтанола с бутандиовой (янтарной) кислотой, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

1. Оценить влияние однократного введения производных диметиламиноэтанола на физическую работоспособность мышей;
2. Изучить влияние курсового введения производных диметиламиноэтанола на фоне тренирующих нагрузок на статическую выносливость мышей;
3. Изучить влияние курсового введения производных диметиламиноэтанола на фоне тренирующих нагрузок на динамическую выносливость мышей;
4. Оценить влияние курсового введения производных диметиламиноэтанола на фоне тренирующих нагрузок на толщину мышечных волокон бедренной мышцы мышей;
5. Исследовать влияние курсового введения производных диметиламиноэтанола на фоне тренирующих нагрузок на поведение, двигательную и исследовательскую активность мышей.

Научная новизна

В работе осуществлена комплексная оценка изменения мышечной выносливости у животных при однократном введении исследуемых соединений, изменения массы тела, статистической и динамической выносливости, а также исследовательской активности у мышей, подвергшихся принудительной тренировке в виде ежедневного бега на беговой дорожке при курсовом введении исследуемых соединений в течение одного месяца.

Впервые показано, что однократное введение производных ДМАЭ с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот не оказывает влияния на время вынужденного плавания с грузом, за исключением ДМАЭ-сукцината, статистически значимо увеличивающего этот показатель на 92% ($p < 0,05$), что говорит об отсутствии у этих соединений класс-эффекта мобилизующего типа действия на работоспособность.

Впервые установлено, что ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат статистически значимо увеличивают статическую выносливость лабораторных животных по сравнению с контрольной группой при курсовом введении до физической нагрузки на 20%, ($p < 0,0001$) и на 12% ($p = 0,003$) соответственно.

При курсовом введении производных ДМАЭ после физической нагрузки статическая выносливость увеличивается на 21% ($p < 0,0001$) и на 19% ($p < 0,0001$) у животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-L-малат, соответственно, и на 16% ($p = 0,001$) у животных, которым вводили ДМАЭ-сукцинат.

Впервые продемонстрировано, что ДМАЭ-L-малат при курсовом введении животным перед тренировочным процессом повышает динамическую выносливость на 60,8% ($p = 0,011$) по сравнению с контрольной группой. ДМАЭ-фумарат и ДМАЭ-L-малат вызывают статистически значимое увеличение динамической выносливости при введении после физической нагрузки на 34% ($p = 0,013$) и 33% ($p = 0,013$) по сравнению с контрольной группой соответственно.

В ходе работы впервые показано, что введение производных ДМАЭ с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот способствует приросту массы тела экспериментальных животных к 4-й неделе. При этом статистически значимое

повышение демонстрирует только группа, получавшая ДМАЭ-кетоглутарат (на 29%, $p=0,022$).

Также выявлено, что ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат оказывают влияние на структуру скелетной мышечной ткани при курсовом введении в режиме «после физической нагрузки», вызывая увеличение толщины мышечных волокон бедренной мышцы на 8,9% ($p=0,030$), 18% ($p<0,001$) и 25,5% ($p=0,002$) соответственно.

Впервые установлено, что все производные ДМАЭ, содержащие интермедиаты цикла трикарбоновых кислот, при курсовом введении не влияют на двигательную и поисково-исследовательскую активность, а также общий уровень тревожности экспериментальных животных и не обладают анксиолитическим или анксиогенным действием.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработка новых, более эффективных средств с актопротекторной активностью рассматривается как одна из приоритетных задач отечественной медицинской науки (Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 №2580-р «Об утверждении стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года», п.2.9. Научная платформа «Неврология и нейронауки», п. 2.7. Научная платформа «Фармакология»).

Теоретическое и практическое значение работы состоит в получении сведений о наличии актопротекторной активности у исследуемых соединений. Определена их способность повышать выносливость при различных видах нагрузки.

Установлено, что после однократного введения производных ДМАЭ с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот время вынужденного плавания с грузом не изменяется, за исключением ДМАЭ-сукцината, который статистически значимо увеличивает данный показатель. Это позволяет говорить об отсутствии у ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-фумарата мобилизующего действия на работоспособность.

Полученные данные при курсовом введении исследуемых соединений позволяют говорить, что наиболее предпочтительным является использование производных ДМАЭ в режиме «после физической нагрузки», как средств восстанавливающего типа. Так, в данном режиме введения получены статистически значимые результаты по сравнению с контрольной группой: ДМАЭ-L-малат повышает статическую и динамическую выносливость (на 19 %, $p < 0,0001$ и 33%, $p = 0,013$ соответственно) ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат повышают статическую выносливость на 21% ($p < 0,0001$) и на 16% ($p = 0,001$) соответственно, ДМАЭ-фумарат повышает динамическую выносливость на 34% ($p = 0,013$).

Кроме того, результаты исследования позволяют предложить применение ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината до физической нагрузки. При таком режиме введения ДМАЭ-L-малат статистически значимо повышает динамическую выносливость животных на 60,8% ($p = 0,011$), ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат статистически значимо повышают статическую выносливость животных на 20% ($p < 0,0001$) и 12% ($p = 0,003$) соответственно (по сравнению с контрольной группой).

Методология и методы исследования

Настоящее исследование носило комплексный характер, предполагающий сочетание экспериментальных исследований *in vivo* и методов компьютерного моделирования *in silico*.

Методология исследования состояла в моделировании тренировочного процесса у мышей и оценке актопротекторного действия новых производных диметиламиноэтанола, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот, при их однократном и курсовом введении животным (до и после «тренировочного процесса»). Тренировочный процесс моделировали путём ежедневного принудительного бега животных на беговой дорожке (тредмил).

Актопротекторное действие было оценено в ряде тестов (продолжительность «вынужденного плавания с грузом», сила хвата, время удержания на вращающемся стержне). Была произведена оценка курсового

введения исследуемых соединений на фоне тренирующих нагрузок на прирост массы тела экспериментальных животных (морфометрия) и толщину мышечных волокон бедренной мышцы (микроскопический анализ). Также была произведена оценка поведения, двигательной и исследовательской активности экспериментальных животных с помощью тестов «открытое поле» и «закрытый крестообразный лабиринт». Полученные результаты обработаны методами математической статистики.

При помощи компьютерной программы ChemAxon была проведена оценка структурных формул исследуемых соединений на «лекарственное подобие» (druglikeness) и предсказание параметров фармакокинетики.

Положения, выносимые на защиту

1. Соли янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот не влияют на мышей при однократном введении, за исключением 2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбоксивпропаноата (ДМАЭ-сукцинат).

2. Соли янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот влияют на статическую выносливость мышей, оказывая эффект вне зависимости от режима введения.

3. Соли янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот влияют на динамическую выносливость мышей, начиная со 2-й недели тренировок, оказывая наибольшее действие при курсовом введении после тренировочного процесса.

4. На толщину мышечных волокон бедренной мышцы тренирующихся мышей влияет как сама используемая соль янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот, так и режим её введения (до или после тренировки).

5. Соли янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот, при курсовом введении на фоне тренирующих нагрузок не влияют на двигательную и поисково-исследовательскую активность, а также общий уровень тревожности мышей.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется достаточным количеством экспериментальных животных, использованных в исследовании, рандомизацией и формированием групп сравнения и контроля, адекватными поведенческими и фармакологическими моделями и методами исследования, длительными сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки.

Результаты проведённых исследований были доложены и обсуждены на: III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2015 г); XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (Москва, 2016 г); Международной научно-практической конференции: IV Лужские научные чтения «Современное научное знание: теория и практика» (Луга, 2016 г); VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2016 г); VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2017 г); XIII научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Санкт-Петербург, 2017 г); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2017 г); VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2018 г); XIV научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Санкт-Петербург, 2018 г); III всероссийской научной конференции молодых ученых (Рощино, 2018 г); VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2018 г); IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2019 г); XV научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Санкт-Петербург, 2019 г); сателлитной дистанционной

научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Фундаментальная наука в современной медицине (Минск, 2021 г.); XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2021 г); XVII научно-практической межрегиональной заочной конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Санкт-Петербург, 2021 г), LXXVI международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных (Минск, 2022 г), XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2023 г).

Материалы, вошедшие в диссертацию, также были доложены на V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018 г), VI съезде фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» (Московская область, Поведники, 2023 г).

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс по учебной дисциплине «Фармакология» в рамках программы специалитета по направлению подготовки 33.05.01 Фармация, очной формы обучения.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Автором проведён сбор и анализ научной литературы по особенностям актопротекторных препаратов, сформулированы цель и задачи исследования, определены объекты и объём работы, проведён поиск методов и их обоснование для решения поставленных задач. Проведён основной эксперимент по моделированию тренировочного процесса, оценке физической работоспособности мелких лабораторных животных, а также её фармакологической коррекции. Выполнено формирование базы данных и осуществлена обработка полученных результатов, проведено их обобщение и обсуждение, выполнено оформление диссертации, подготовлены публикации по теме диссертации. Доля участия

автора в получении и накоплении результатов – 95 %, в статистической обработке – 95 %.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, включает 57 таблиц, 12 рисунков. Состоит из введения, трёх глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 234 источника (120 – на русском языке и 114 – на английском языке).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Фармакологическая коррекция физической работоспособности

Двигательная активность обеспечивается сократительной способностью мышц, которая зависит от скорости аккумуляции и расхода энергии. Между расходом и восстановлением энергии существует динамическое равновесие.

Способы сохранения энергии и реализации её запасов для обеспечения движения могут быть подразделены на два типа: анаэробный и аэробный. Они различаются между собой длительностью процесса, его интенсивностью и участием в нём кислорода [Franchini E., 2021].

Анаэробный алактатный путь (без участия лактата) используется для короткой и интенсивной работы – без участия кислорода, без образования молочной кислоты, за счёт энергетических фосфатов.

Анаэробный лактатный путь используется для средних и длинных дистанций – без участия кислорода, с образованием молочной кислоты, при окислении гликогена и глюкозы [Sherar L. B., 2010].

Смешанная зона анаэробно-аэробной производительности энергии характеризуется участием кислорода, использованием гликогена и свободных жирных кислот как источника энергии [Сейфулла Р.Д., 2003] (Таблица 1).

Таблица 1 – Способы получения энергии при аэробных и анаэробных физических нагрузках

Анаэробные процессы	Аэробный процесс
1. АТФ → АДФ + Р + свободная энергия	Гликоген, глюкоза, жирные кислоты + Р + O ₂ → CO ₂ + H ₂ O + АТФ
2. Креатинфосфат + АДФ → креатин + АТФ	
3. 2 АДФ → АТФ + АМФ	
4. Гликоген или глюкоза + Р + АДФ → Лактат + АТФ	

АТФ является главной биомолекулой, которая обеспечивает сокращение мышц по схеме:



Аэробное окисление глюкозы с целью последующего синтеза АТФ происходит на первом этапе до двух молекул пировиноградной кислоты, которая превращается в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). Окисление же ацетил-КоА происходит в цикле лимонной кислоты и дыхательной цепи. При этом энергия АТФ расходуется на образование тепла и накапливается в клетках. Общий выход АТФ составляет 38 молекул. Аэробный механизм образования энергии АТФ из глюкозы в 18 раз более эффективен, чем анаэробный [Нельсон Д., 2017].

Одним из факторов, который стимулирует поступление глюкозы в клетки мышц, является гипоксия.

Пути ресинтеза АТФ (креатинфосфат + АДФ → креатин + АТФ) в зависимости от расхода начинают функционировать параллельно и зависят от высокой концентрации АДФ. Из двух молекул АДФ образуется одна молекула АТФ ($2\text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$). Максимально эффективным является креатинкиназный путь ресинтеза АТФ (1, 2).



Недостаток АТФ в клетке (в результате повышенного распада или недостаточного синтеза) лимитирует физическую работоспособность [Morrow R. M., 2017].

Скорость накопления или восстановления при предварительном расходе энергии бывает различной в зависимости от функционального состояния организма, вида мышечной нагрузки, а также действия определённых лекарственных веществ [Saparbaevna R. R., 2020].

Следовательно, чтобы сохранить депо энергии постоянным, следует либо снизить расход, либо увеличить восстановление. При спортивных нагрузках интенсивность расхода увеличивается в десятки раз, в связи с чем требуется ускорить восстановление энергетического депо. Это достигается с помощью правильного питания и фармакологических препаратов корректоров, которые помогают организму экономить энергию питательных продуктов или ускорять её продукцию [Smith E. S., 2022].

Процесс тренировки, как усвоение новых навыков по своей сути является совершенствованием условно-рефлекторной деятельности, доведение её до автоматизма. Головной мозг обладает высокой скоростью обмена веществ с преобладанием аэробных процессов. Передача нервных импульсов по нейронам и в синапсах, функционирование ионных каналов и синтез нейромедиаторов осуществляется за счёт энергии АТФ. Поэтому оправдано применение препаратов метаболического типа действия (антиоксидантов, антигипоксантов, адаптогенов растительного и животного происхождения и др.) [Олейник С. А., 2008; Оковитый С.В., 2012, 2018].

К причинам снижения физической работоспособности относят: недостаток источников энергии АТФ, глюкозы, гликогена, нарушение клеточного дыхания и транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, работающих мышц, разобщение дыхания и фосфорилирования, а также образование значительного количества продуктов перекисления липидов и ненасыщенных жирных кислот в виде свободных радикалов из-за ослабления функции эндогенной антиоксидантной системы, сдвиги кислотно-щелочного равновесия и буферной ёмкости крови, нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови и другие [Денисенко Ю. П., 2015].

Чем выше физическая подготовка человека (выше квалификация спортсмена), тем труднее повысить его работоспособность. Так, при применении фармакологических агентов работоспособность неподготовленных людей может увеличиться на 10-100%, в то время как у тренированных спортсменов или работников МЧС прирост составляет около 1-2% (что уже считается хорошим результатом) [Радько С.В., 2018].

Целесообразно использовать комбинированные препараты или препараты комплексного действия, которые влияют сразу на несколько факторов, лимитирующих работоспособность и восстановление [Overbye M., 2010; Оковитый С.В., 2018].

1.2 Актопротекторы и актопротекторная активность

Все лекарственные средства в зависимости от их способности влиять на физическую работоспособность можно условно разделить на 3 группы: не оказывающие влияния, снижающие и повышающие физическую работоспособность. Последняя группа в иностранной литературе получила название – эргогенические средства [Cooper С.Е., 2008; Sureda А., 2012].

Средства, способные ускорять процессы адаптации, стимулировать защитные силы организма, повышать его работоспособность и резистентность в ходе приспособления к неблагоприятным факторам окружающей среды, в том числе в экстремальных условиях Н.В. Лазарев назвал адаптогенами [Лазарев Н.В., 1962].

Адаптация – это происходящее в процессе тренировок приспособление организма к постоянно нарастающей физической нагрузке. При этом развиваются выносливость, скорость, сила и другие характеристики организма.

Адаптация к физической нагрузке подразумевает учёт скорости восстановления и повышения физической работоспособности при увеличении объёма и интенсивности нагрузок в результате тренировочного процесса.

Повышение адаптации организма к возрастающей физической нагрузке подразумевает увеличение скорости восстановления после истощающих физических нагрузок и непосредственное повышение физической работоспособности [Бобков Ю.Г., 1982].

Препараты для фармакологической коррекции утомления должны не устранять этот феномен, а отдалять его наступление за счёт расширения функциональных возможностей и безопасного интервала физической нагрузки.

Для подтверждения наличия у препарата эргогенического (актопротекторного) действия необходимо оценить работоспособность путём проведения тестов, позволяющих определить характеристику выполнения определённых задач за короткий интервал времени, проявление силовых качеств, координацию движений и т.д. (Таблица 2).

Таблица 2 – Научно-методическое обоснование применения фармакологических препаратов для повышения физической работоспособности

Энергетическое обеспечение	Длительность работы	мощность работы	Источники энергии	Лактат, ммоль/л	Препараты фармакологической коррекции
Анаэробное	10-20 сек	максимальная	КФ + АДФ → АТФ + К + Ф	7-12	Препараты энергетического действия (АТФ, глюкоза), адаптогены, антиоксиданты
Гликолитическое (гликолиз в мышцах, ускорение транспорта глюкозы в клетки)	30 – 90 сек	субмаксимальная	Глюкоза → пируват → лактат	7-12	Адаптогены, креатинфосфат, карнитин
Смешанное аэробно-анаэробное	10-20 мин	Большая-умеренная	Глюкоза → пируват → лактат, липолиз	6-9	Адаптогены
Смешанное аэробно-анаэробное	1,5-10 мин	малая	Глюкоза → пируват → лактат → CO ₂ + H ₂ O	4-6	Адаптогены
Аэробное	Несколько часов	умеренная	Липолиз, глюконеогенез, гликолиз; Глюкоза → CO ₂ + H ₂ O	До 4	Адаптогены

По современным представлениям медикаментозное повышение физической работоспособности может осуществляться: психомоторными стимуляторами (истощающими энергетические запасы), энергодающими соединениями (максимальный эффект которых отмечается в момент введения) и регуляторами метаболизма (веществами, избирательно регулируемыми или блокирующими метаболические пути) [Чурсин И.Г., 1989].

Это достаточно разнородная группа средств, которая может использоваться для фармакологической коррекции работоспособности (Таблица 3).

Таблица 3 – Факторы, лимитирующие работоспособность и препараты фармакологической коррекции

Факторы, лимитирующие работоспособность	Физическая работоспособность	Препараты коррекции
Поражения опорно-двигательного аппарата	Полностью отсутствует или временно снижена	Симптоматическое лечение (устранение боли, воспаления), биогенные стимуляторы, нестероидные анаболические средства
Угнетение центральной и периферической нервной систем	Резко снижена	Адаптогены, ноотропные средства, витаминно-минеральные комплексы и витаминоподобные соединения
Нарушения в работе эндокринной системы	Ограничена	Средства заместительной терапии, витаминно-минеральные комплексы
Нарушения в работе сердечно-сосудистой системы (различные формы аритмии, нарушения микроциркуляции, изменение реологических	Отсутствует или снижена (вследствие гипоксии и нарушения транспорта питательных веществ)	Антиаритмические средства, кардиопротекторы, средства, влияющие на свёртывание крови (для лечения и профилактики тромбозов – антиагреганты, антикоагулянты, фибринолитики), средства, улучшающие мозговое и

Факторы, лимитирующие работоспособность	Физическая работоспособность	Препараты коррекции
свойств крови)		периферическое кровообращение
Нарушения в работе дыхательной системы	Снижена (вследствие гипоксии)	Антигипоксантаы, антиоксиданты, адаптогены
Нарушения кислотно-щелочного гомеостаза	Умеренно снижена (вследствие изменения буферной ёмкости крови, ацидоза)	Щелочные минеральные воды
Нарушение клеточного дыхания в работающих мышцах	Снижена	Адаптогены, ноотропные средства, субстраты цикла трикарбоновых кислот
Инициация свободнорадикальных процессов	Снижена (вследствие образования токсических продуктов, повреждения клеточных мембран)	Антиоксиданты, антигипоксантаы, адаптогены
Изменения иммунного статуса	Снижена (вследствие риска возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний)	Иммунокорректоры, адаптогены, биогенные стимуляторы, витаминно-минеральные комплексы
Нарушения в работе органов выделения (печень, почки)	Снижена (вследствие болевого синдрома при коликах и нарушения экскреторной функции)	Гепатопротекторы, спазмолитики, противовоспалительные средства и средства специфической этиотропной терапии (антибиотики, синтетические антибактериальные средства)

Среди препаратов, оптимизирующих физическую работоспособность, выделяют особую фармакологическую группу актопротекторов – биологически активных веществ недопингового характера, создание и внедрение которых в практическую медицину служит для целей повышения адаптационных возможностей организма к физическим нагрузкам, ускорения процессов восстановления после утомления, а также для комплексного лечения некоторых патологий [Бобков Ю.Г., 1984; Виноградов В.М., 1986; Смирнов А.В., 1991; Oh S., 2012, 2015].

Активная разработка данного класса фармакологических агентов началась В.М. Виноградовым, Ю.Г. Бобковым и А.В. Смирновым в 70-80 гг. XX столетия. Основными представителями этой группы препаратов стали производные меркаптобензимидазола (бемитил, томерзол, алмид) [Бобков Ю.Г., 1984; Виноградов В.М., 1986; Елькин А.А., 2000; Питкевич Э.С., 2012; Цублова Е.Г., 2012].

Провести чёткую границу между фармакологическими группами актопротекторов, антигипоксантов и адаптогенов представляется проблематичным, поскольку они имеют много общего [Виноградов В.М. и др., 2001; Оковитый С.В., 2003; Шабанов П.Д., 2003]. Несмотря на то, что актопротекторы оказывают антигипоксическое действие при гипоксических состояниях, этот их эффект развивается, в первую очередь в тех случаях, когда имеется пониженная способность митохондрий окислять субстраты при повышенных физических нагрузках, но не при гипоксических состояниях другой этиологии [Бобков Ю.Г., 1984, Купко Е.Н., 2014]. Тем не менее, наличие антигипоксических свойств у актопротекторов позволило предложить некоторым исследователям отнести их именно к классу антигипоксантов [Шабанов П.Д., 2003]. В то же время, общие компоненты механизма действия с адаптогенами и практически совпадающий спектр фармакологической активности стали основанием для отнесения актопротекторов к классу синтетических адаптогенов [Оковитый С.В., 2003].

Препараты из группы актопротекторов обладают широким спектром фармакологической активности в том числе в отношении умственной и физической работоспособности. Актопротекторы изменяют течение биохимических процессов в организме, приводя к повышению энергоресурсов и экономному их расходованию при выполнении физической нагрузки. Характерной особенностью соединений этого класса является отсутствие привыкания, лекарственной зависимости, тахифилаксии, низкая токсичность (в отличие от психостимуляторов, таких как кофеин, фенамин, мезокарб) [Oh S., 2012, 2015].

Свойства актопротекторов позволяют использовать их в клинической практике при комплексном лечении ослабленных больных, в процессе медицинской реабилитации и профилактики целого ряда патологических процессов, у спортсменов и сотрудников поисково-спасательных служб, личного состава вооружённых сил, работающих, в том числе в условиях гипоксии.

Единой классификации актопротекторов на сегодняшний день не существует. По источнику получения (происхождению) выделяют [Оковитый С.В., 2003; d'Angelo L.C., 2017]:

1. Средства природного происхождения: растительного происхождения; животного происхождения; микробного происхождения;

2. Средства синтетического происхождения: «классические» актопротекторы (этилтиобензимидазол, адамантилбромфениламин, сукцинат моно-(2-диметиламино)-этилового эфира янтарной кислоты); средства разных фармакологических групп с дополнительным актопротекторным действием (витаминные, ноотропные средства, антиоксиданты, антигипоксанты).

По особенностям фармакотерапевтического действия условно среди препаратов данной группы можно выделить [Oh S., 2012; Шустов Е.Б., 2014; 2015]:

1. Стимуляторы мобилизирующего типа: адреномиметики непрямого типа действия (симпатомиметики): эфедрин и его аналоги; вещества с общестимулирующим действием на ЦНС (аналептики, психостимуляторы);

ингибиторы моноаминоксидазы (МАО); препараты растений с преобладанием умеренно выраженных стимулирующих свойств (препараты лимонника, левзеи).

2. Стимуляторы экономизирующего типа: антигипоксанты (цитохром С, убихинон); производные бензимидазола, ацетилена и др.; некоторые психоэнергизаторы и ноотропы (меклофеноксат, мефексамид, пирацетам); энергодающие соединения и субстраты (фосфорилированные гексозы и аминокислоты, янтарная, яблочная, кетоглутаровая кислоты и другие интермедиаты ЦТК); препараты растений с преобладанием адаптогенных и экономизирующих свойств (препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы).

«Истинные» актопротекторы на сегодняшний день присутствуют на рынке формально и имеют ряд ограничений. Так, например, препарат сукцинат моно-(2-диметиламино)-этилового эфира янтарной кислоты (яктон) имеет достаточно узкий диапазон эффективных доз (15 – 25 мг/кг), и выход за его пределы ведет к существенному снижению эффективности препарата. Серия скрининговых исследований различных производных аминоэтанола с интермедиатами цикла Кребса показала их потенциальную эффективность в более широком диапазоне доз (10-75 мг/кг) [Оковитый С. В и др., 2019].

Этилтиобензимидазол (бемитил, метапрот) Рассматривается в качестве «эталонного» препарата с актопротекторным действием [Смирнов А.В., 1989]. В клинической практике использовался для повышения физической работоспособности в обычных и осложненных условиях. Основным механизмом действия этилтиобензимидазола считается активация и усиление синтеза РНК, естественно протекающего в данный момент в различных тканях. Обладает протеиногенными свойствами, влияет на синтез белка, активирует глюконеогенез, наиболее эффективен при двигательной активности (требует регулярных тренировок). Среди активно образуемых под его влиянием белков наибольшее значение имеют короткоживущие белки, играющие ключевую роль в процессах адаптации-дезадаптации. [Смирнов А.В., 1989]. В исследованиях по определению границ LD50 установлено, что этилтиобензимидазол может быть отнесён к классу умеренно токсичных веществ. Терапевтически эффективная безопасная доза для

этилтиобензимидазола составляет 5 мг/кг, высшая эффективная безопасная доза, близкая к токсической – 160 мг/кг. Доза, используемая для исследований (25 мг/кг) выбрана на основании литературных данных [Смирнов А.В, 1991].

1.3 Диметиламиноэтанол и его роль в повышении физической работоспособности

Известно, что фармакологическая коррекция умственного и физического утомления может быть осуществлена с применением препаратов ДМАЭ. Фармакологические эффекты ДМАЭ связывают с тем, что он является предшественником ацетилхолина (за счёт чего улучшает память, когнитивные функции, а также стимулирует мышечное сокращение), обладает антиоксидантными свойствами, улучшает захват и перенос кислорода к тканям [Gragnani A. et al., 2007; Malanga G., 2012; Shipkowski K.A. et al., 2020].

Ряд экспериментальных исследований подтверждают способность ДМАЭ проникать в цитозоль клеток, в том числе клетки головного мозга [Jope R.S., 1979; Gragnani A. et al., 2007; Shipkowski K.A. et al., 2019]. При этом ДМАЭ демонстрирует высокий профиль безопасности: LD50 при пероральном введении составляет от 6,790 до 14,60 ммоль/кг (мыши) и от 2,94 до 67,31 ммоль/кг (крысы) [Haneke K., 2002].

Фармакологический профиль производных аминокетанола рассматривается как нейропротекторный и ноотропный [Akesson B., 1977; Haidar N.E. et al., 1994; Levin E.D. et al., 1995]. В экспериментах на крысах ДМАЭ-пироглутамат увеличивал внеклеточные уровни холина и ацетилхолина в медиальной префронтальной коре, определяемые внутримозговым микродиализом, улучшал результаты в тесте пространственной памяти, и сокращал скополамин-индуцированный дефицит памяти в тесте пассивного избегания. Уровень холина повышался у всех групп, получавших производное ДМАЭ, причем это увеличение было дозозависимым [Blin O. et al., 2009; Malanga G., 2012].

При введении крысам ДМАЭ ингибирует образование липофусцина и способствует его выведению из организма. Липофусцин, как полагают, образуется в результате свободнорадикальных реакций при неэффективном

метаболизме жирных кислот и накапливается с возрастом во всех тканях организма. Обладая антиоксидантными свойствами со способностью связывать свободные радикалы, ДМАЭ подавлял перекисное окисление липидов и образование активных форм кислорода, уменьшал признаки старения мозга и сердечной мышцы [Malanga G., 2012].

К известным лекарственным препаратам, производным диметиламиноэтанола, относятся ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом: деанола ацеглутамат (2-Диметиэтаноламино, 2-(ацетамидо) пентандиовая кислота), ноотропные препараты смешанного действия с широким спектром эффектов («нейропротекторы»): меклофеноксат ([2-(Диметиламино)этил]-2-(4-хлорфенилокси) ацетат гидрохлорид) и др. [Воронина Т.А., 2007]. Как средство повышения физической работоспособности, особенно при воздействии низких температур, применялся препарат яктон (янтарная соль янтарного эфира диметиламиноэтанола). Адаптогенное и стресспротективное действие описано для сукцината моно[(2-диметиламино) этилового эфира] янтарной кислоты [Титович И.А. и др., 2017].

Актопротекторная активность производных диэтиламиноэтанола была изучена ранее и было показано, что по влиянию на физическую работоспособность при 6-недельных тренирующих плавательных нагрузках он превосходит этилтиобензимидазол и обладает как минимум 2-недельным эффектом последствия [Оковитый С.В., 2018].

1.4 Роль промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот в повышении физической работоспособности

Известно, что регулярная физическая активность является эффективным способом поддержания и улучшения здоровья организма при различных состояниях и заболеваниях. В частности, тренировки увеличивают производительность мышц и улучшают обмен веществ, обладая системным действием на весь организм. Сами по себе, физические упражнения как изменение образа жизни являются частью профилактических мер и комплексного подхода в

лечения сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата и т.д.

Помимо непосредственного сокращения скелетных мышц и механических эффектов, в тренирующемся организме происходят различные метаболические процессы. В частности, в ответ на мышечное сокращение происходит выделение миокинов. Этот термин был введён в 2003 году Bente Pedersen с соавт. для обозначения цитокинов и других небольших белков или пептидов, которые производятся, экспрессируются и высвобождаются сокращающимися волокнами скелетных мышц и опосредуют паракринные и эндокринные эффекты, регулируя деятельность костной и жировой тканей, головного мозга, молочных желез, а также органов пищеварения.

По аналогии недавно был введён термин «миометабокин» для обозначения метаболитов, которые высвобождаются из скелетных мышц в ответ на интенсивную физическую нагрузку и могут регулировать сигнальные процессы, участвующие в адаптации к упражнениям ауто-, пара- или эндокринным образом. [Maurer J. et al., 2021].

К метаболитам, отвечающим этим критериям, можно отнести промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК).

ЦТК представляет собой циклический процесс из восьми ферментативных реакций, при котором происходит окисление продуктов метаболизма глюкозы, жирных кислот и аминокислот в матрице митохондрий, что приводит к образованию углекислого газа и восстановленных коферментов (никотинамидадениндинуклеотид – НАДН и ФАДН₂). Эти коферменты подают электроны в дыхательную цепь, дополнительно используемую для получения АТФ. Метаболиты ЦТК могут проникать в цитоплазму, где могут быть использованы в качестве субстратов для биосинтетических реакций.

Во время упражнений промежуточные продукты ЦТК могут накапливаться и высвобождаться миофибриллами. Во время сокращения скелетных мышц активность ЦТК, по разным оценкам, увеличивается до 100 раз, чтобы

поддерживать энергетический гомеостаз за счет производства достаточных количеств восстановительных эквивалентов [Maurer J. et al., 2021].

Современные изыскания в этой области позволили установить связь интермедиатов ЦТК с внутриклеточными сигнальными путями и их роль как вторичных мессенджеров, лигандов рецепторов. Таким образом, промежуточные продукты ЦТК могут действовать как миометабокины, передающие сигналы от сокращающихся клеток скелетных мышц. Так, концентрации в плазме почти всех метаболитов ЦТК могут повышаться как после упражнений на выносливость, так и после силовых упражнений. С использованием различных подходов было показано, что у людей во время выполнения упражнений на выносливость из рабочих мышц высвобождаются сукцинат, фумарат и малат. Повышение уровня альфа-кетоглутарата, который вместе с сукцинатом и фумаратом регулирует ферментативную активность альфа-кетоглутарат-зависимых диоксигеназ, отмечалось в ответ на силовые упражнения [Maurer J. et al., 2021].

ЦТК протекает в митохондриальном матриксе и связывает несколько катаболических и анаболических путей. В тренирующихся скелетных мышцах основной функцией ЦТК является окисление ацетил-КоА, полученного в результате окислительного декарбоксилирования пирувата и β -окисления жирных кислот, с образованием восстановительных эквивалентов (НАДН, ФАДН₂) для синтеза АТФ. Выраженное увеличение активности ЦТК, вызванное физической нагрузкой, сопровождается накоплением пула промежуточных продуктов ЦТК в мышцах, которое максимально в течение первых минут после начала тренировки. Промежуточные продукты ЦТК второго периода цикла, включая реакции от альфа-кетоглутарата до оксалоацетата, вносят наибольший вклад в увеличение размера пула интермедиатов. Важная роль ЦТК во время упражнений также очевидна по увеличению активности ферментов ЦТК в тренированных скелетных мышцах [Maurer J. et al., 2021].

Проникновение введённых извне интермедиатов ЦТК внутрь клетки в некоторых тканях осуществляется при помощи транспортеров дикарбоксилатов в биологических мембранах [Мамаев Д.В., 2003; Аливердиева Д.А., 2022].

1.4.1 Янтарная кислота и сукцинаты

Сукцинат (янтарная кислота) является одним из ключевых и одним из наиболее изученных метаболитов ЦТК с точки зрения его сигнальных свойств. Сукцинат образуется в ЦТК из альфа-кетоглутарата через сукцинил-КоА – тиоэфир, содержащий высокоэнергетическую фосфатную связь. В условиях гипоксии органов и тканей при травме и шоке образование сукцината возможно в реакции окислительного дезаминирования альфа-кетоглутаровой кислоты в печени. Дополнительное образование сукцината возможно в цикле Робертса с образованием таких субстратов, как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) и янтарный полуальдегид.

Концентрация сукцината в крови здоровых людей колеблется от 5 до 30 мкмоль/л. Упражнения на выносливость и силовые упражнения вызывают повышение концентрации сукцината в плазме в 2,5-8 раз, в зависимости от интенсивности и продолжительности тренировки, после чего следует быстрое снижение в фазе восстановления. Это увеличение связано, в том числе, с высвобождением сукцината из скелетных мышц [Maurer J. et al., 2021].

Введение сукцинатсодержащих препаратов приводит к увеличению его концентрации во внутренней среде и быстрому окислению («монополизации дыхательной цепи» сукцинатом). Это явление имеет важное биологическое значение, поскольку сопровождается быстрым восстановлением пула динуклеотидов и АТФ. Термодинамические преимущества сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях тканевой гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает [Кондрашова М.Н., 1996]. Это позволяет сукцинату выигрывать конкуренцию в работе дыхательной цепи митохондрий перед НАД-зависимыми субстратами, например, альфа-кетоглутаратом. Энерготропные и антигипоксические свойства сукцината разнообразны [Онуфриев М.В. и др., 1994; Лукьянова Л.Д., 2008; Лукьянова Л.Д., 2011; Яснецов

В.В. и др., 2012]. Хорошо известно его энергодающее действие, результатом которого является увеличение синтеза АТФ, торможение гликолиза и активация глюконеогенеза [Лукьянова Л.Д., 2004]. Сукцинат стимулирует синтез восстановительных факторов в клетке, обладает антиоксидантным действием, участвует в липидном обмене [Онуфриев М.В., 1994]. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке [Иваницкий Ю.Ю., 1998]. Эффект экзогенного сукцината связан с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы.

Maurer J. et al. описано, что сукцинат играет важную роль в качестве миометабокина в адаптации скелетных мышц к тренировкам [Maurer J. et al., 2021].

В цитозоле сукцинат может быть источником сукцинильных фрагментов для посттрансляционного сукцинилирования лизина и тем самым изменять функцию белков. Янтарная кислота и её соли также оказывают действие на жировую ткань. Их пероральное введение лабораторным мышам увеличивает системные уровни сукцината и расход энергии всего тела, а также снижает накопление липидов в жировой ткани и печени [Maurer J. et al., 2021].

Существует два механизма, с помощью которых янтарная кислота осуществляет свою внутриклеточную сигнальную функцию: метаболический (субстратный) и рецепторный. Субстратный механизм реализуется после внутриклеточного поглощения, в основном, при помощи котранспортера дикарбоксилата натрия (натрий-зависимый переносчик дикарбоксилата), кодируемый геном SLC13A3, который служит для пополнения ЦТК для митохондриального дыхания и глюконеогенеза. Рецепторный механизм обеспечивается путём связывания со своим специфическим сукцинатным рецептором на клеточной поверхности, сопряжённым с G-белком (SUCNR1 / GPR91) [Maurer J. et al., 2021].

В качестве эндогенного лиганда рецептора GPR91 (SUCNR1) и мишени для поиска новых лекарственных средств сукцинат был идентифицирован He et al. в 2000-ых гг [He W. et al., 2004]. В частности, установлено, что сукцинат активирует сигнальные пути Gi и Gq через GPR91. Рецепторы GPR91 экспрессируются в таких органах, как почки, печень, жировая ткань, селезенка, сердце, сетчатка и кишечник [Оковитый С.В. и др., 2015а, 2015б].

В ряде исследований по изучению механизма действия сукцината как лиганда специфических рецепторов на животных была показана его роль в повышении давления. Янтарная кислота повышает артериальное давление опосредовано через GPR91-воздействие на активность ренина в плазме и через последующую активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [Yuan Y. Et al., 2017].

Сукцинат накапливается в межклеточных пространствах при гипергликемии или ишемии. Высказывалось предположение, что такое ишемическое состояние может привести к проявлению дисфункции митохондрий и высвобождению сукцината в качестве сигнала для активации GPR91, с целью регуляции местного кровотока для обеспечения потребностей организма. В связи с этим антагонисты сукцинатных рецепторов могут оказаться перспективными для лечения почечной гипертензии и диабетической нефропатии [Yuan Y. Et al., 2017].

Кроме того, независимые работы различных исследовательских групп указывают на другие потенциальные терапевтические применения антагонистов GPR91. Стимуляция GPR91-рецепторов, которые выразенно экспрессируются в «покоящихся» звёздчатых клетках печени и дендритных клетках селезенки приводит к образованию провоспалительных цитокинов, а также может провоцировать антигенный ответ Т-клеток [Саакян И.Р. и др., 2006; Yuan Y. Et al., 2017].

В исследованиях Reddy A. с соавт. показано, что при тренировочном процессе у мышей и спортсменов в митохондриях скелетных мышц происходит высвобождение сукцината в интерстиций и кровотока. Избирательной секреции сукцината способствует его кратковременное протонирование, происходящее при

за кислении мышечных клеток. При секреции сукцинат передает сигналы через свой родственный рецептор SUCNR1 в немиофибрилярных клетках мышечной ткани, чтобы контролировать развитие мышц и их ремоделирование, которое лежит в основе физиологической адаптации к физическим нагрузкам. Эта передача сигналов сукцинат-SUCNR1 необходима для паракринной регуляции мышечной иннервации, работы внеклеточного матрикса мышц и мышечной силы в ответ на тренировочный процесс [Reddy A., 2020].

Wang et al. установлено, что сукцинаты, вводимые перорально, изменяют метаболизм мышечных клеток и повышают такие показатели физической работоспособности, как сила и время до мышечной усталости через рецепторный механизм (рецепторы SUCNR1) [Wang et al., 2021]. В работах других авторов также отмечается, что перорально вводимые сукцинаты, оказывают выраженное регулирующее воздействие на системный гомеостаз глюкозы [De Vadder et al., 2016], расход энергии всего организма [Mills et al., 2018] и ассимиляцию питательных веществ в кишечнике [de Vadder, Mithieux, 2018], ускоряют восстановление после физических нагрузок [Оковитый С.В., 2015а, 2015б].

1.4.2 Яблочная кислота и малаты

Яблочная кислота (малат) как промежуточное звено ЦТК вовлекается в процессы образования АТФ как в аэробных условиях, так и в условиях гипоксии. Малат легко проникает через клеточные мембраны, в том числе митохондриальные и участвует в энергопродукции [Qiang F., 2015]. В частности, малат принимает участие в переносе НАДН из цитозоля в митохондрии.

Концентрация малата в крови человека в физиологических условиях достигает 20 мкмоль/л. Упражнения различной интенсивности и продолжительности приводят к увеличению уровня малата в плазме в 1,2-5,5 раз, и этот эффект может сохраняться ещё в течение 60 минут после тренировки. Внутримышечные концентрации малата в сокращающихся скелетных мышцах также быстро растут, достигая пика, в 6,5-9 раз превышающего значение в состоянии покоя [Maurer J. et al., 2021].

В ряде исследований [Bendahhan D. et al., 2002; Wu J.L. et al., 2007] показана его способность повышать физическую выносливость. Так, пероральное введение L-малата в дозировке 210 мг/кг и 630 мг/кг в течение 30 дней увеличило время вынужденного плавания лабораторных мышей на 26,1% и 28,5% соответственно по сравнению с контрольной группой. При этом в опытных группах, получавших L-малат было отмечено снижение активности креатинкиназы при сохранении содержания глюкозы и общего белка на уровне, сопоставимом с группой контроля, что говорит о потенциальной способности малата минимизировать повреждения мышц во время физических нагрузок. Активность цитозольной и митохондриальной малатдегидрогеназы была значительно повышена в группе, получавшей L-малат, по сравнению с контрольной группой, что может служить показателем оценки влияния на малат-аспартатный челночный механизм и энергетический обмен в печени [Wu J.L. et al., 2007]. Малат-аспартатная челночная система функционирует в печени, сердечной мышце и других клетках и отвечает за перенос восстановительных эквивалентов от цитоплазматического НАДН в митохондриальный матрикс. Этот транспорт происходит без затрат энергии, поскольку восстановительные эквиваленты цитоплазматического НАДН в митохондриях восстанавливают также НАДН, окисление которого в дыхательной цепи приводит к синтезу трёх молекул АТФ [Нельсон Д., 2017].

Проникновение малата на внутреннюю мембрану митохондрий осуществляется с помощью малат-альфа-кетоглутарат-транслоказы (антипорт), которая функционирует в составе малат-аспартатной челночной системы [Win S. et al., 2024].

Основываясь на структурной взаимосвязи с другими промежуточными продуктами ЦТК, можно предположить, что малат также влияет на клеточные сигнальные каскады, однако до сих пор не сообщалось о его функции в качестве сигнальной молекулы (эндогенного лиганда рецептора).

1.4.3 Фумаровая кислота и фумараты

Фумаровая кислота в ЦТК является продуктом окисления сукцината ферментом сукцинатдегидрогеназой и далее превращается в малат ферментом фумаразой. Известно, что в условиях выраженной гипоксии (фактически, аноксии) в системе «сукцинат – фумарат – малат» возможны инверсивные превращения. При этом восстановление фумарата в НАДН-фумаратредуктазной реакции сопровождается выработкой АТФ. В условиях гипоксии это препятствует быстрой дезэнергизации митохондрий и оказывает благоприятное действие на структуру нейронов, клеточную и ядерную мембраны, рибосомальный аппарат, митохондрии и лизосомы [Маевский Е.И. и др., 2017, Приходько В.А. и др., 2021а, 2021б]. Фумарат также является побочным продуктом цикла мочевины или орнитинового цикла (цикл Кребса-Гензелейта).

Физиологические концентрации фумарата в крови у здоровых людей находятся в низком микромолярном диапазоне. После упражнений на выносливость уровень фумарата в плазме повышается в 2,5 раза и остаётся повышенными 60-минутный восстановительный период. Индуцированное физическими упражнениями увеличение концентрации фумарата может влиять на активность ферментов, пептидов, белков и факторов транскрипции, в том числе через обратное превращение в сукцинат и, таким образом, играть сигнальную роль в адаптации к упражнениям [Maurer J. et al., 2021].

Субстратный механизм действия малата реализуется после его поступления из цитозоля проникает в митохондрии при участии SLC25A1 (цитрат-малатный антипорт) в обмен на цитрат из митохондрий [Win S. et al., 2024].

На сегодняшний день не обнаружено специфических рецепторов фумарата. Различные авторы [Tang H et al., 2008; Шустов Е.Б. и др., 2015а, 2015б; Maurer J. et al., 2021] сообщают о способности эфиров фумаровой кислоты связываться в качестве лигандов с рецептором GPR109A (HCA2), сопряженным с G-белком, известным ранее как 1 тип рецептора к никотиновой кислоте. Для диметилфумарата и его метаболита монометилфумарата были показаны

противовоспалительный и цитопротекторный эффекты, а также снижение морфологических и клинических проявлений нейродегенеративного процесса у пациентов с рассеянным склерозом [Breuer J. et al., 2017]. Для фумаратсодержащих производных аминокетанола было определено антигипоксическое, ноотропное и нейропротекторное действие [Болотова В.Ц., 2019].

1.4.4 Альфа-кетоглутаровая кислота и кетоглутараты

Альфа-кетоглутарат (2-оксоглутарат, АКГ) в ЦТК образуется из изоцитрата путем окислительного декарбоксилирования и далее он может быть превращен АКГ-дегидрогеназой в сукцинил-КоА и НАДН [Krebs et al., 1980].

Количество АКГ, продуцируемого в митохондриях, зависит от окислительно-восстановительного потенциала. Перевес НАД⁺ над НАДН приводит к окислительному декарбоксилированию АКГ и образованию сукцинил-КоА. В то время как при повышенной концентрации НАДН и малом количестве НАД⁺ происходит восстановительное трансаминирование АКГ с участием глутаматдегидрогеназы, что приводит к образованию глутамата [Owen et al., 2002]. Глутамат, образовавшийся в ходе этой реакции, затем в реакции с участием глутаминсинтетазы, присоединяет ещё один ион аммония, что приводит к образованию глутамина [Krebs, 1935]. АКГ также может быть получен при взаимодействии глутамата и пирувата, в реакции катализируемой глутаматпируват-трансаминазами (GPT1/2) [Zdzisińska B. et al., 2016].

Будучи интермедиатом ЦТК, АКГ традиционно известен как донор энергии и предшественник в биосинтезе аминокислот [Wu et al, 2016]. Он выполняет функцию сигнальной молекулы, а также регулирует работу ЦТК, тем самым контролируя производство АТФ и активных форм кислорода. АКГ является кофактором 2-оксоглутаратзависимых диоксигеназ, которые катализируют реакции гидроксирования различных типов субстратов, включая белки, нуклеиновые кислоты, липиды и продукты обмена веществ. Он регулирует активность пролил-4-гидроксилазы, которая контролирует биосинтез коллагена,

компонента костной ткани. АКГ также оказывает влияние на функционирование пролилгидроксилаз, что, в свою очередь, влияет на функцию факторов, индуцируемых гипоксией [Zdzisińska B. et al., 2016].

АКГ является важным промежуточным звеном в биосинтезе аминокислот. Катаплетотические реакции, в ходе которых метаболиты ЦТК служат субстратами в биосинтезе других соединений, препятствуют накоплению избытка АКГ в клетке и связаны с образованием двух аминокислот, важных для энергетического обмена: глутамата и глутамина [Newsholme et al., 2003].

Будучи предшественником глутамина, АКГ представляет собой молекулу, перспективную для применения в восстановительный период после травм, тяжёлых инфекций, ожогов или в послеоперационный период [De Vandt et al., 1998; Donati et al., 1999; Cynober et al., 2007]. Показано, что АКГ также способствует восстановлению метаболического баланса, стимулируя секрецию анаболических гормонов – инсулина, гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста (IGF) -1 у пациентов после травмы [Jeevanandam et al., 1999].

Тренировочный процесс приводит к увеличению уровня эндогенного АКГ. Так уровень АКГ в плазме у здоровых людей составляет в среднем 20 мкмоль/л. Тренировка на велосипеде в течение 30 минут при показателе максимального потребления кислорода 80% VO_{2max} приводила к повышению уровня АКГ в плазме крови в 1,5 раза по сравнению с состоянием покоя. Повышенные концентрации АКГ в плазме крови также были обнаружены после марафонского бега, в то время как никаких изменений не было обнаружено в исследовании 10-минутного бега на беговой дорожке до истощения [Yuan et al., 2020; Maurer J. et al., 2021].

Кроме того, исследования на животных с усиленным катаболизмом [Vaubourdolle et al., 1988, 1991; Jeevanandam et al., 1996; Le Boucher et al., 1997; Se'gaud et al., 2005] показали, что АКГ регулирует белковый метаболизм, что сопровождается уменьшением экскреции мочевины, увеличивает синтеза белка в печени и кишечнике, а также ингибирует деградацию миофибрилл, снижает общий протеолиз и потери глутамина из мышечной ткани. Исследования,

проведенные на крысах, показали, что АКГ также улучшает двигательные навыки [Moinard et al., 2004].

Экспериментальные исследования, проведенные на животных, показали, что при приёме внутрь АКГ всасывается в верхнем отделе тонкой кишки примерно на 20% [Junghans et al., 2006; Filip et al., 2008]. После абсорбции эта часть АКГ может быть использована для синтеза аминокислот, таких как глутамин или пролин. АКГ быстро удаляется из кровотока, а его период полувыведения составляет менее 5 мин [Synober et al., 1990; Dabek et al., 2005].

Исследования на культуре клеток показывают, что способность АКГ проникать в клетки относительно слаба, но может быть увеличена за счет использования его сложных эфиров [Koivunen et al., 2007; MacKenzie et al., 2007]. АКГ полностью метаболизируется организмом и не выделяется в чистом виде с мочой или калом [Filip et al., 2008].

АКГ может свободно диффундировать через каналы (такие как потенциал-зависимые анионные каналы) во внешней мембране митохондрий и переносится через внутреннюю митохондриальную мембрану через антипорт «малат-альфа-кетоглутарат» в составе малат-аспаратной челночной системы. При этом обмен малата и АКГ работает в двух направлениях, поскольку он обусловлен градиентами концентрации его субстратов [Chappell 1968; Palmieri et al., 1972; Monne' et al., 2013; Win S. et al., 2024].

В исследованиях [Chin et al., 2014] было показано, что добавление АКГ в питание взрослых круглых червей-нематод *Caenorhabditis elegans* задерживает их старение. Эти исследования позволили выявить бета-субъединицу АТФ-синтазы, имеющую сайт связывания с АКГ. Это показывает, что регуляторные процессы, в которые включается АКГ, более сложны, чем предполагалось ранее.

АКГ является лигандом рецептора, связанного с G-белком (GPR99 / GPR80 или OXGR1, рецептор оксоглутарата 1). В этом случае сигнализация осуществляется через Gq-опосредованное увеличение уровня внутриклеточного кальция, что который действуют как вторичный мессенджер, регулирующий клеточный метаболизм, а также деление клеток и их дифференцировку [He et al.,

2004; Mizuno et al., 2009; Zdzisinska et al., 2017]. Таким образом, АКГ может также функционировать как сигнальная молекула. Рецептор OXGR1 к настоящему времени был обнаружен в почках, надпочечниках, плаценте, тестикулах, гладких мышцах, трахее и тучных клетках [Wittenberger et al., 2002; He et al., 2004]. В почках он регулирует кислотно-щелочной баланс в канальцах [Tokonami et al., 2013].

Исследования Yuan et al. показали эффективность АКГ против ожирения на модели алиментарно-ассоциированного ожирения у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [Yuan et al., 2020]. Кроме того, в тех же исследованиях установлено, что физическая активность приводит к увеличению уровня эндогенного АКГ в мышцах и плазме крови, т.е. АКГ является биохимическим признаком эффективности тренировочного процесса. Введение добавок АКГ в воду у мышей C57BL/6 (самцов и самок), приводило к статистически значимому увеличению прироста массы тела по сравнению с контрольной группой, что связано с увеличением размера мышц (повышенная масса нежировых тканей, а также масса икроножных и камбаловидных мышц) и снижением количества жировой ткани.

Интересно, что уровень АКГ в плазме человека также отрицательно коррелирует с индексом массы тела. В экспериментах на тренированных мышцах показано, что добавление АКГ стимулирует термогенез и липолиз через OXGR1, экспрессируемые на надпочечниках [Yuan et al., 2020].

Таким образом, метаболические и рецепторные механизмы действия АКГ в клетках организма открывают возможность для его применения в целях фармакологической коррекции различных состояний и заболеваний.

На сегодняшний день номенклатура современных актопротекторных средств крайне ограничена. К наиболее изученным и применяемым относится препарат из группы производных меркаптобензимидазола – этилтиобензимидазол (метапрот, бемитил).

Повысить статическую и динамическую выносливость можно за счёт производства большего количества энергии путём увеличения эффективности

энергопродукции. Возможности для направленного поиска инновационных средств, ориентированных на повышение физической работоспособности, открывают механизмы цикла Кребса. Известными активаторами цикла Кребса, являются янтарная, яблочная, фумаровая, кетоглутаровая кислоты и препараты их производных. Кроме того, перспективным представляется отбор эффективных соединений, способствующих повышению работоспособности, устойчивости к физическим нагрузкам и ускоряющих реабилитацию после них, среди производных диметиламиноэтанола.

В связи с этим поиск новых препаратов с актопротекторной активностью среди производных диметиламиноэтанола, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот, является актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Животные и их содержание

Исследование влияния однократного введения анализируемых препаратов на продолжительность вынужденного плавания животных с грузом, а также влияния курсового введения на массу тела животных и показатели физической работоспособности на фоне тренирующих физических нагрузок проводили на аутбредных мышах-самцах в возрасте 3 месяцев, массой 24 ± 2 г (200 особей).

Животных рандомизировали на группы: интактная, контрольная (получавшая физиологический раствор), группа, получавшая препарат сравнения, а также 4 опытные группы, получавшие исследуемые соединения.

Все животные были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл.) и содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима и получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции с тест-системами проводили в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), Директивой 2010/63/ EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях, правилами гуманного обращения с животными в биологических экспериментах на основании Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Исследования были одобрены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (протокол заседания № mice-05/1-15 от 25.11.2015).

2.2 Исследуемые соединения

Объектами исследования были выбраны соединения – продукты взаимодействия диметиламиноэтанола с некоторыми интермедиатами цикла

трикарбоновых кислот: соли сложного эфира ДМАЭ и янтарной кислоты: 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2L)-3-карбокси-2-гидроксипропаноат (ДМАЭ-L-малат – Рисунок 1А), 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 4-карбокси-2-оксобутаноат (ДМАЭ-кетоглутарат – Рисунок 1Б), 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбоксипропаноат (ДМАЭ-сукцинат – Рисунок 1В) и 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2E)-3-карбоксипроп-2-еноат (ДМАЭ-фумарат – Рисунок 1Г).

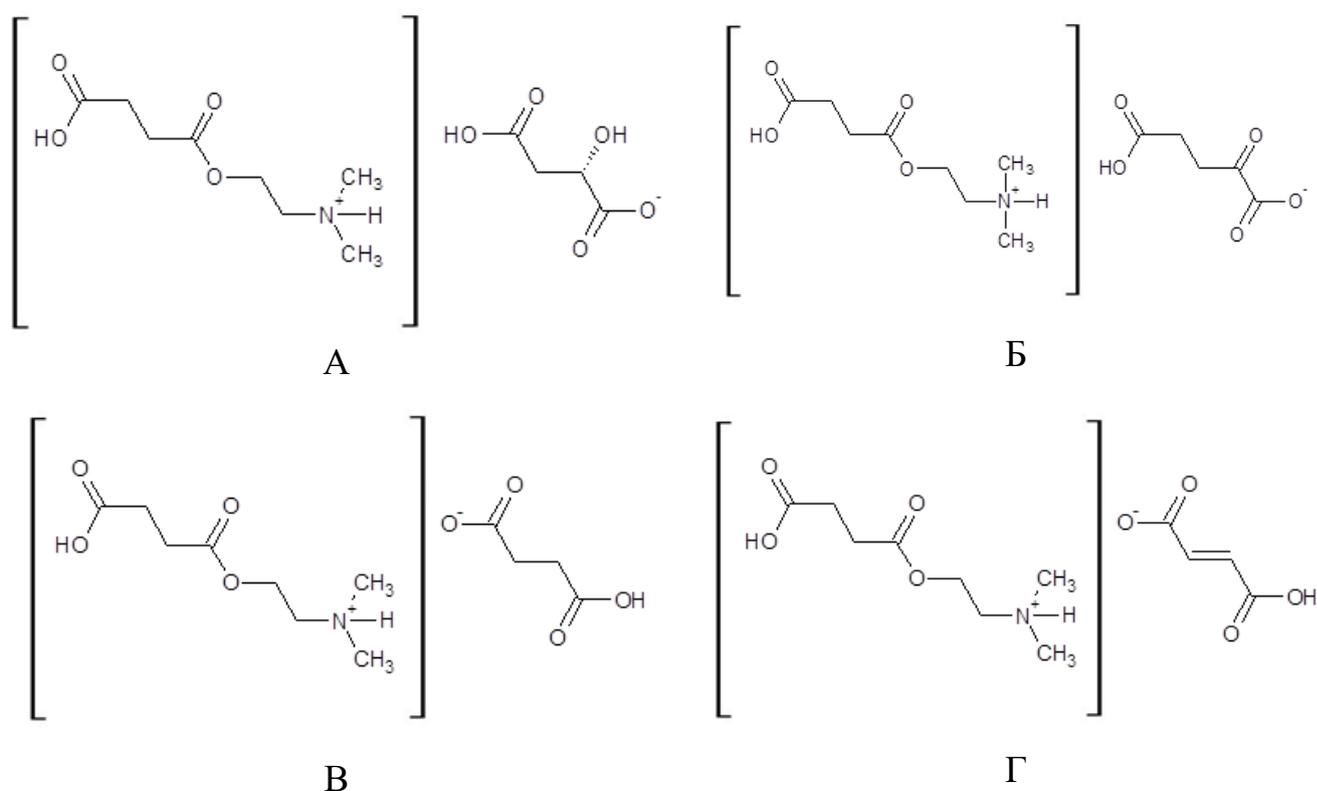


Рисунок 1. А – 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2L)-3-карбокси-2-гидроксипропаноат (ДМАЭ-L-малат); Б – 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 4-карбокси-2-оксобутаноат (ДМАЭ-кетоглутарат); В – 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбоксипропаноат (ДМАЭ-сукцинат); Г – 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2E)-3-карбоксипроп-2-еноат (ДМАЭ-фумарат)

Все соединения были синтезированы на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», за что выражаем благодарность научному сотруднику, канд. хим. наук Юсковцу Валерию Николаевичу.

Для всех исследуемых соединений в серии предварительных исследований Болотовой В.Ц. с соавт. была проведена оценка безопасности. Однократное пероральное введение производных ДМАЭ в дозе 2000 мг/кг не вызывало гибели мышей обоего пола, что позволяет отнести их к «5 классу токсичности или не классифицируется» [Болотова В.Ц. и др., 2020].

В качестве препарата сравнения использовали этилтиобензимидазол (ресинтезированный в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). Выбор препарата сравнения 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.

Все препараты после растворения 0,9% растворе NaCl и вводили внутрижелудочно при помощи зонда: этилтиобензимидазол в дозе 25 мг/кг, исследуемые продукты взаимодействия ДМАЭ с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот в дозе 75 мг/кг. Выбор доз исследуемых препаратов осуществляли на основании сопоставления данных ранее проведённых экспериментов на лабораторных животных [Шустов Е.Б. и др., 2014].

Введение препаратов осуществляли ежедневно в течение одного месяца за 30 минут до начала тренировки или сразу после неё (в зависимости от схемы эксперимента). Этилтиобензимидазол вводили сразу после окончания тренировки, как средство восстанавливающего типа [Елькин А.И. и др., 2000; Каркищенко В.Н. и др., 2011], оказывающее наибольший актопротекторный эффект именно при таком режиме использования [Смирнов А.В., 1989, 1993; Каркищенко Н.Н., 2014а].

В серии экспериментов по определению продолжительности вынужденного плавания с грузом все соединения вводились однократно за 30 минут до начала испытаний.

2.3 Моделирование тренировочного процесса

Тренировка мышей заключалась в ежедневном принудительном беге на беговой дорожке (тредмил) Treadmill (TSE Systems, Германия) в течение 1 часа при скорости движения ленты 0,2 м/с на протяжении 1 месяца. Угол наклона ленты составлял 15° [Миронов А.Н., 2012]. Подготовка животных состояла в их трёхдневном обучении – бег в течение 15 минут при скорости движения ленты 0,05, 0,1 и 0,15 м/с соответственно (угол наклона ленты 15°). Животные, у которых не выработался устойчивый навык бега, были выведены из эксперимента. Выражаем благодарность сотрудникам института токсикологии (ФГБУН ИТ ФМБА России) за предоставленное оборудование для моделирования тренировочного процесса, а также оценки показателей физической работоспособности.

2.4 Методы оценки показателей физической работоспособности

2.4.1 Методы оценки показателей физической работоспособности при однократном введении исследуемых препаратов нетренированным животным

Суммарная двигательная активность животных складывается из двух составляющих: облигатной (вынужденной) и факультативной (спонтанной) [Куликов В.П. и др., 1998].

Облигатная двигательная активность связана с реализацией различных потребностей (например, пищевое, половое, оборонительное поведение). В условиях эксперимента она может быть смоделирована с использованием методики вынужденного плавания и принудительного бега на беговой дорожке.

Оценка выносливости в данной работе осуществлялась с помощью теста «вынужденное плавание» с грузом. Классическая методика теста «отчаяния»

Порсолта (вынужденного плавания) используется для испытания антидепрессивного действия веществ [Миронов А.Н., 2012]. Модификация данной методики ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» позволяет применять его для оценки актопротекторных свойств. В работе использовали установку для тестов «Поведение отчаяния» по Порсолту и «Вынужденное плавание» (НПК Открытая Наука, Россия). Для проведения теста – животных (мышей) с дополнительным грузом 10% от массы тела, закреплённым на уровне крестца (аэробно-анаэробная нагрузка), помещали в резервуар с водой. Ёмкость для плавания, имеющую форму цилиндра (диаметр 10 см, высота 30 см) за сутки до исследования заполняли водой (22-24°C) на две трети объёма таким образом, чтобы животное не имело возможности выпрыгнуть или достать до дна хвостом. После прикрепления груза животное аккуратно помещали в ёмкость и фиксировали время до полного отказа от плавания [Каркищенко В.Н. и др., 2011; Петунов С.Г. и др., 2012]. Увеличение длительности плавания мышей в секундах расценивали как повышение выносливости животных.

2.4.2 Методы оценки показателей физической работоспособности при курсовом введении исследуемых препаратов тренированным животным

Оценку статической выносливости мышей – способности длительное время сохранять статическое мышечное напряжение без признаков утомления [Каркищенко В.Н. и др., 2012] проводили с применением прибора для измерения силы хвата Grip Strength Meter (TSE Systems, Германия). Мышь поднимали за хвост и позволяли ухватиться передними лапами за металлическую решётку прибора.

Измеряли мышечную силу сжатия передних лап путём фиксирования усилия, необходимого для того, чтобы животное разжало пальцы (грамм-сила) в трёх последовательных определениях. Показатель регистрировали перед началом тренировки – в первый день эксперимента (фон), спустя 2 и 4 недели тренировки. Увеличение силы хватки интерпретировалось как признак увеличения силовых

характеристик животного (повышение статической выносливости) [Каркищенко Н.Н. и др., 2017].

Для оценки динамической выносливости в эксперименте использовали аппарат RotaRod (Ugo Basile, Италия), позволяющий моделировать повторяющиеся и значительные мышечные нагрузки при определённой скорости движений [Каркищенко В.Н. и др., 2012].

Фиксировали время удержания животных на вращающемся стержне при скорости вращения 20 об/мин. Показатель оценивали перед началом тренировки – в первый день эксперимента (фон), а также спустя 2 и 4 недели тренировки. Если животное не падало в течение 5-ти минут, наблюдение прекращали. Для формирования навыка удержания на стержне животные были предварительно обучены (5 минут при скорости вращения 8 оборотов в минуту (об/мин) в течение 3 дней перед проведением эксперимента). Увеличение времени удержания мышей на вращающемся стержне под влиянием исследуемых соединения по сравнению с интактными и контрольными животными рассматривалось, как проявление улучшения координации движений и увеличение динамической физической выносливости [Каркищенко Н.Н. и др., 2017].

2.5 Методы оценки поведения, двигательной и исследовательской активности животных

Поведение, двигательную и исследовательскую активность изучали с помощью тестов «открытое поле», «закрытый крестообразный лабиринт» [Хабриев Р.У. и др., 2005; Миронов А.Н. и др., 2012].

Тест «Открытое поле» чаще всего используется для изучения общего поведения, связанного с локомоцией и тревожностью. Грызуны демонстрируют естественную тенденцию избегать открытых и ярко освещенных мест. В работе использовали прибор Open Field (TSE, Германия). Характер и количество движений фиксировал регистратор с помощью ИК-лучей. В течение 2-х минут регистрировали горизонтальные перемещения, стойки, заглядывания, груминг, общую двигательную активность животных, двигательную активность в центре и

на периферии площадки. Показатели фиксировали через 2 и 4 недели после начала эксперимента.

«Закрытый крестообразный лабиринт» состоит из четырех одинаковых тупиковых отсеков (которым условно присвоены номера 1-4), соединенных между собой через такую же пятую центральную камеру с отверстиями в стенке для входа со стороны центральной камеры. На полу проведены маркирующие линии, разъединяющие поля тупиковых и центрального отсеков. В работе использовали закрытый крестообразный лабиринт (НПК Открытая Наука, Россия): размер центрального и боковых отсеков $12,5 \times 12,5$ см, высота стенки 12,5 см, размер отверстий между отсеками 5×5 см. В начале тестирования животное помещали в центральную камеру. Затем, посекундно в течение 4 минут отмечали последовательность перемещений животного при исследовании отсеков лабиринта. Регистрировали и оценивали следующие параметры поведения крыс: латентный период начала исследования лабиринта в секундах; количество посещенных тупиков за 4 минуты; время полного обхода лабиринта в секундах; количество вертикальных стоек.

2.6 Морфометрические показатели и гистологические исследования

В течение экспериментальных исследований при курсовом введении исследуемых соединений определяли анатомические морфометрические показатели методом взвешивания подопытных мышей перед началом эксперимента (фон), через 1, 2, 3 и 4 недели.

После завершения экспериментальных исследований и выведения подопытных животных из эксперимента путем декапитации, извлекали бедренную мышцу и через 3 минуты фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов. Производили ленточные срезы бедренной мышцы в сагиттальной и горизонтальной плоскостях. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Изготовленные препараты изучали в светооптическом микроскопе Leica (Германия) при $400 \times$ кратном увеличении.

Гистологическое исследование проводилось в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Выражаем благодарность ведущему научному сотруднику, д.м.н. Кареву Вадиму Евгеньевичу за помощь при проведении этого этапа исследований.

2.7 Схема эксперимента

2.7.1 Схема эксперимента при однократном введении исследуемых препаратов нетренированным животным

Для оценки выносливости при однократном введении исследуемых соединений в тесте «вынужденное плавание» с грузом все препараты вводились внутривентрикулярно при помощи зонда за 30 минут до начала эксперимента.

2.7.2 Схема эксперимента при курсовом введении исследуемых препаратов тренированным животным

Введение исследуемых соединений экспериментальным животным осуществлялось внутривентрикулярно при помощи зонда в двух вариантах: за 30 минут до физической нагрузки («тренировочного процесса») или сразу после неё.

В опытах при введении веществ мышам до физической нагрузки (Рисунок 2) выделяли следующие группы животных (по 12 особей в каждой): интактные животные; контрольная группа (животные, получавшие физиологический раствор); группа животных, получавших препарат сравнения этилтиобензимидазол, (25 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-сукцинат (75 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат (75 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-фумарат (75 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-L-малат (75 мг/кг).

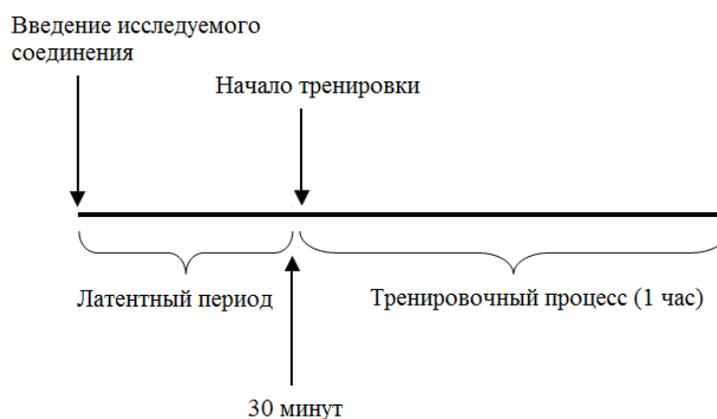


Рисунок 2 – Схема эксперимента для тренированных животных в режиме введения препаратов «до физической нагрузки»

В опытах при введении веществ мышам после физической нагрузки («тренировочного процесса») (Рисунок 3) выделяли следующие группы животных (по 8 особей в группе): интактные животные; контрольная группа (животные, получавшие физиологический раствор); группа животных, получавших препарат сравнения этилтиобензимидазол, (25 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-сукцинат (75 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат (75 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-фумарат (75 мг/кг); группа животных, получавших ДМАЭ-L-малат (75 мг/кг).

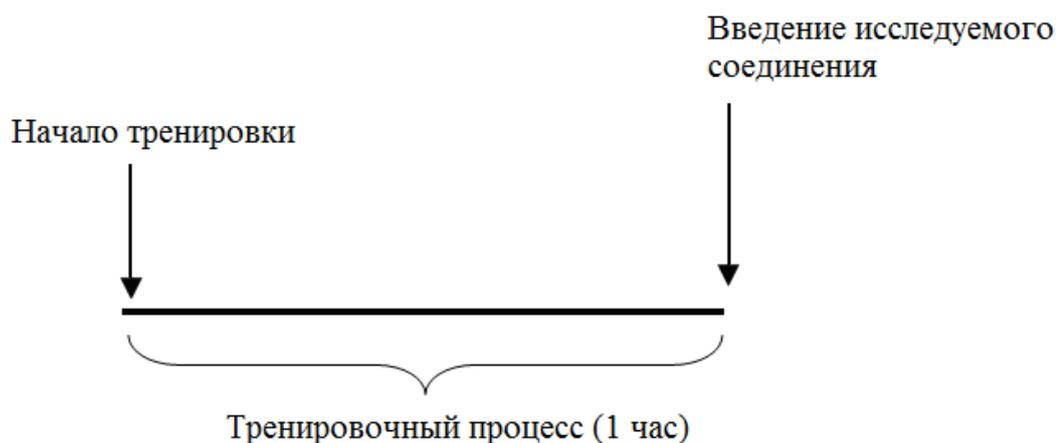


Рисунок 3 – Схема эксперимента для тренированных животных в режиме введения препаратов «после физической нагрузки»

2.8 Прогнозирование параметров фармакокинетики

Для прогнозирования параметров фармакокинетики исследуемых соединений (абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения – ADME) была использована компьютерная программа ChemAxon Ver 14.12.15. Определяли физико-химические и некоторые молекулярные параметры, характеризующие «подобие лекарственным средствам» (druglikeness) и позволяющие оценить биодоступность соединений, такие как молекулярная масса, липофильность, а также число доноров и акцепторов водородной связи в молекулах.

Выражаем благодарность заместителю начальника центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России научному сотруднику Е. Д. Семивеличенко за помощь при проведении этого этапа исследований.

2.9 Статистическая обработка результатов

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013, Statistica 12.0 и GraphPad Prism 8.0.2.

В ходе исследования межгрупповых различий количественных данных проводили их оценку по отношению к базовому уровню и рассчитывали относительную величину сравнения (ОВС). При этом интервальные количественные данные преобразовывали в относительные количественные данные. Для такого преобразования использовали формулу (3).

$$\text{ОВС} = [(A_1 - A_0) / A_0] \times 100 \% \quad (3)$$

где A_0 – значение признака в базовой группе,

A_1 – значение признака в исследуемой группе.

Если результат такого преобразования являлся отрицательным числом, то знак минус опускали и констатировали более низкое значение исследуемого

параметра. Если результат являлся положительным числом, то говорили о более высоком значении параметра.

В качестве базовой группы в зависимости от решаемых задач выступали: интактная группа (при сравнении с контрольной), контрольная группа (при сравнении со всеми препаратами) и препарат сравнения этилтиобензимидазол (при сравнении с исследуемыми препаратами).

Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, анализа эксцесса и асимметрии. Проверка выборок на равенство дисперсий проводилась с использованием критерия Левена.

Для описательной статистики использованы среднее арифметическое и стандартное отклонение ($\text{Mean} \pm \text{SD}$, SD – Standard Deviation), 95% доверительный интервал (ДИ), а также медиана с интерквартильным размахом (ИКР).

Различия между двумя независимыми группами при нормальном распределении оценивались с использованием t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях использовалась поправка Уэлча, а при ненормальном распределении использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия между несколькими независимыми группами при нормальном распределении оценивались с использованием дисперсионного анализа с апостериорным тестом Тьюки или Даннета в зависимости от равенства дисперсий, а также H-критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Данна при ненормальном распределении.

Для оценки динамики показателя в нескольких измерениях использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями с апостериорным тестом Тьюки при нормальном распределении, а также непараметрический дисперсионный анализ Фридмана с апостериорным тестом Вилкоксона при ненормальном распределении.

Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Продолжительность плавания мышей в тесте «вынужденное плавание с грузом» после однократного введения исследуемых соединений

В исследовании оценивали влияние различных препаратов на работоспособность лабораторных животных (мышей) в модифицированной методике теста «отчаяния» Порсолта. Тест проводился непосредственно после введения исследуемых соединений. Выполнен анализ распределения показателя продолжительности плавания на соответствие нормальному закону.

В большинстве групп распределение соответствовало нормальному закону, за исключением групп ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-фумарат, где оно значимо отличалось от нормального. Однако, дисперсии в группах, согласно критерию Левена, были равны ($p=0,674$). Данные результаты отражают возможность применения параметрического дисперсионного анализа Фишера с апостериорным тестом Тьюки (Таблица 4).

Таблица 4 – Влияние исследуемых соединений на продолжительность плавания мышей

Группа	Mean±SD, сек.	95% ДИ	Медиана (ИКР)	W тест
Контроль	212,8±65,54	165,92; 259,68	213 (149 - 278)	0,453
ДМАЭ-L-малат	221,2±48,25	186,68; 255,72	214 (191 - 235)	0,029
ДМАЭ-кетоглутарат	247±61,45	203,04; 290,96	232,5 (198 - 295)	0,189
ДМАЭ-сукцинат	407,1±53,13	369,09; 445,11	418 (380 - 429)	0,401
ДМАЭ-фумарат	189,4±77,88	133,69; 245,11	170,5 (140 - 196)	0,007
Этилтиобензимидазол	401,2±59,54	358,61; 443,79	398,5 (336 - 455)	0,203
Сокращения: SD – Standard Deviation (стандартное отклонение); ДИ – доверительный интервал; ИКР – интерквартильный размах (от Q1 до Q3).				

Проведен сравнительный анализ полученных данных в зависимости от вводимого до теста препарата. По результатам анализа (Таблица 5) установлено,

что после введения ДМАЭ-сукцината и этилтиобензимидазола показатель продолжительности плавания значительно превышал таковые в остальных группах сравнения ($p < 0,001$ во всех парных сравнениях). При этом, различий между данными группами не наблюдалось ($p = 1,0$). В остальных группах показатели продолжительности плавания также были сопоставимы друг с другом ($p > 0,05$ по всем парным сравнениям).

Таблица 5 – Сравнительный анализ продолжительности плавания мышей (дисперсионный анализ Фишера)

Препарат	Конт роль	ДМАЭ- L-малат	ДМАЭ- кетоглутара т	ДМАЭ- сукцинат	ДМАЭ- фумарат	Этилтиобен зимидазол
Контроль	-	1	0,815	<0,001	0,957	<0,001
ДМАЭ-L- малат	1	-	0,936	<0,001	0,857	<0,001
ДМАЭ- кетоглутар ат	0,815	0,936	-	<0,001	0,309	<0,001
ДМАЭ- сукцинат	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001	1
ДМАЭ- фумарат	0,957	0,857	0,309	<0,001	-	<0,001
Этилтиобе нзимидазо л	<0,001	<0,001	<0,001	1	<0,001	-

Таким образом, согласно полученным данным, не все исследуемые соединения в выбранной дозировке повышают выносливость животных. Группа животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат в дозе 75 мг/кг, показывает тенденцию к увеличению продолжительности плавания на 16,5% (результаты статистически не значимы). Однократное введение ДМАЭ-сукцината статистически значимо удлиняет время плавания в 2 раза (92%, $p < 0,05$), что

сопоставимо с результатами, полученными у группы мышей, которым вводили эталонный препарат сравнения – этилтиобензимидазол (89%, $p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с результатами исследования Болотовой В.Ц. с соавт., где янтарная соль фумарового эфира диэтиламиноэтанола продемонстрировала актопротекторную активность, увеличивая выносливость экспериментальных животных при однократном пероральном введении при аэробной и аэробно-анаэробной физической нагрузке [Болотова В.Ц. и др., 2020].

Сукцинаты известны как быстродействующие корректоры астении [Оковитый С.В. и др., 2017], в связи с чем, вероятно, введение ДМАЭ-сукцината оказало наиболее выраженный эффект по увеличению продолжительности вынужденного плавания животных с грузом. В литературе описано статистически значимое увеличение взрывной силы скелетной мускулатуры мышей в тесте «сила хвата» после однократного введения солей янтарной кислоты [Xu G. et al., 2022].

Сукцинат имеет термодинамические преимущества в скорости окисления над другими субстратами. Введение сукцинатсодержащих препаратов приводит к увеличению его концентрации во внутренней среде и быстрому окислению («монополизации дыхательной цепи» сукцинатом). Это явление имеет важное биологическое значение, поскольку сопровождается быстрым восстановлением пула динуклеотидов и АТФ. Термодинамические преимущества сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях тканевой гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает [Кондрашова М.Н., 1996]. Это позволяет сукцинату выигрывать конкуренцию в работе дыхательной цепи митохондрий перед НАД-зависимыми субстратами, например, альфа-кетоглутаратом. Энерготропные и антигипоксические свойства сукцината разнообразны [Лукьянова Л.Д., 2008; Лукьянова Л.Д., 2011; Онуфриев М.В. и др., 1994; Яснецов В.В. и др., 2012]. То есть скорость образования энергии при

участии сукцината выше, чем у других интермедиатов. При этом превращение сукцината в фумарат – единственный ФАД-зависимый процесс.

Отсутствие эффекта в группе животных, получавших ДМАЭ-фумарат, вероятно, связано с тем, что инверсия в системе «сукцинат – фумарат – малат» (сопровождающееся выработкой АТФ восстановление фумарата в НАДН-фумаратредуктазной реакции) происходит в условиях выраженной гипоксии, фактически, аноксии [Маевский Е.И., 2017]. В данном исследовании эффективность однократного введения оценивали в тесте вынужденного плавания с грузом 10% от массы тела, который моделирует аэробно-анаэробную нагрузку у животных и представляет собой комбинированный вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты (т.е. в условиях незначительного дефицита кислорода) [Каркищенко Н.Н., 2013].

Для проявления эффекта ДМАЭ-L-малата (включения малат-аспартатного челночного шунта) необходимо время (каждые 2 цикла этого челночного механизма обеспечивают генерацию 5 АТФ) [Нельсон Д., 2017].

Отсутствие эффекта в группе, получавшей ДМАЭ-кетоглутарат, вероятно, обусловлено тем, что он обладает не высокой способностью к проникновению в клетки и при краткосрочной нагрузке его эффект не успевает полностью развиться [Koivunen et al., 2007; MacKenzie et al., 2007].

3.2 Статическая выносливость

3.2.1 Статическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки»

Статистически значимые различия между исследуемыми группами по показателю сила хвата в режиме «до физической нагрузки» с использованием дисперсионного анализа были выявлены на 2-й ($p=0,001$) и 4-й ($p<0,0001$) неделях после начала «тренировок» (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная оценка показателя «сила хвата» животных в режиме введения исследуемых соединений «до физической нагрузки»

Этап исследования	Группа	Значения переменной			р-уровень межгрупповых различий ¹	р-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила		
Фон	Контроль	12	21,7	1,6	0,223	–
	Этилтиобензимидазол	12	22,4	2,7		–
	ДМАЭ-L-малат	12	21,1	2,3		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	22,8	2,6		–
	ДМАЭ-сукцинат	12	23,5	3,6		–
	ДМАЭ-фумарат	12	23,0	2,2		–
2 неделя	Контроль	12	24,6	1,9	0,001*	–
	Этилтиобензимидазол	12	24,7	4,5		1,000
	ДМАЭ-L-малат	12	28,6	1,6		0,005**
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	28,5	1,0		0,006**
	ДМАЭ-сукцинат	12	26,8	3,6		0,237
	ДМАЭ-фумарат	12	25,3	3,2		0,964
4 неделя	Контроль	12	36,0	2,2	< 0,0001*	–
	Этилтиобензимидазол	12	38,2	1,2		0,247
	ДМАЭ-L-малат	12	37,8	1,0		0,435
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	43,1	5,7		< 0,0001**
	ДМАЭ-сукцинат	12	40,4	2,4		0,003**
	ДМАЭ-фумарат	12	36,9	2,8		0,909
Примечания: ¹ – значение р-уровня значимости в дисперсионном анализе; * – различия, полученные с использованием дисперсионного анализа, статистически значимы (p<0,05); ² – значение р-уровня значимости при сравнении с использованием критерия Даннета (апостериорное сравнение с контрольной группой); ** – различия, полученные с использованием критерия Даннета, статистически значимы (p<0,05).						

На 2-й неделе исследования после приема ДМАЭ-L-малата и ДМАЭ-кетоглутарата уровень статической мышечной выносливости был статистически

значимо выше, чем в контрольной группе – в среднем, на 16,2 % ($p=0,005$) и 15,8 % ($p=0,006$) соответственно.

Более низкие значения показателя статической мышечной выносливости были выявлены после введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-фумарата и ДМАЭ-сукцината (на уровне контрольных значений) в сравнении с подгруппой, получавшей ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-кетоглутарат через 2 недели «тренировок» (Таблица 7).

Таблица 7 – Квадратичная матрица апостериорных сравнений исследуемых препаратов в режиме применения «до физической нагрузки» через 2 недели тренировок с использованием теста Тьюки

Препарат	Этилтиобен- зимидазол	ДМАЭ- L-малат	ДМАЭ- кетоглутара т	ДМАЭ- сукцина т	ДМАЭ- фумарат
Этилтиобензимид азол	–	0,023*	0,016*	0,225	0,633
ДМАЭ-L-малат	0,023*	–	0,988	0,324	0,051
ДМАЭ- кетоглутарат	0,016*	0,988	–	0,158	0,030*
ДМАЭ-сукцинат	0,225	0,324	0,158	–	0,239
ДМАЭ-фумарат	0,633	0,051	0,030*	0,239	–
Примечание –* – различия для препарата в строке статистически значимы по сравнению с препаратом, представленном в соответствующем столбце ($p<0,05$)					

Эта разница между подгруппами препаратов в различных сочетаниях была статистически значима.

Статистически значимые различия по сравнению с группой контроля с использованием критерия Даннета на 4-й неделе были установлены для ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината. Значение показателя после приема ДМАЭ-кетоглутарата превышало контрольный уровень на 20 % ($p<0,0001$), а ДМАЭ-сукцината – на 12 % ($p=0,003$).

Уровень статической мышечной выносливости животных после введения ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината в режиме «до физической нагрузки» был также статистически значимо выше в сравнении с остальными исследуемыми соединениями, включая этилтиобензимидазол (Таблица 8).

Таблица 8 – Квадратичная матрица апостериорных сравнений исследуемых препаратов в режиме применения «до физической нагрузки» через 4 недели тренировок с использованием теста Тьюки

Препарат	Этилтиобен- зимидазол	ДМАЭ -L- малат	ДМАЭ- кетоглутарат	ДМАЭ- сукцинат	ДМАЭ- фумарат
Этилтиобензи- мидазол	–	0,744	0,001*	0,096	0,562
ДМАЭ-L- малат	0,744	–	0,001*	0,117	0,487
ДМАЭ- кетоглутарат	0,001	0,001*	–	0,033	0,001*
ДМАЭ- сукцинат	0,096	0,117	0,033	–	0,042*
ДМАЭ- фумарат	0,562	0,487	0,001*	0,042*	–
Примечание –*– различия для препарата в строке статистически значимы по сравнению с препаратом, представленном в соответствующем столбце ($p < 0,05$)					

Также была произведена оценка изменения статической выносливости животных при введении препаратов в режиме «до физической нагрузки» в динамике парных данных «2 недели-фон», «4 недели-фон», «4 недели-2 недели» в том числе в сравнении с группой интактных животных.

При анализе различий между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана (пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$) установлено, что через 2 недели по сравнению с исходными результатами в

среднем отмечалась положительная динамика показателя статической выносливости в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» в группах контроля (физраствор), ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-кетоглутарат. На фоне введения ДМАЭ-L-малата и ДМАЭ-кетоглутарата отмечалась более выраженная динамика, по сравнению с интактной группой. При введении ДМАЭ-L-малата также отмечалась более выраженная положительная динамика, чем на фоне введения физраствора, этилтиобензимидазола и ДМАЭ-фумарата. Различия между остальными группами были статистически незначимы (Таблица 9).

Таблица 9 – Описательная статистика статической выносливости исследуемых групп животных в режиме «до физической нагрузки» в динамике через 2 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм-сила	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	0,42±2,5	-1,17; 2	1,1 (-0,5 – 1,8)
Контроль	2,84±1,82	1,69; 4	2,48 (1,39 – 4,55)
Этилтиобензимидазол	2,22±2,8	0,44; 4	2,48 (0,33 – 3,67)
ДМАЭ-L-малат	7,43±2,75	5,69; 9,18	7,33 (6 – 9,55)
ДМАЭ-кетоглутарат	5,77±2,25	4,34; 7,2	5,27 (3,92 – 7,82)
ДМАЭ-сукцинат	3,22±4,8	0,18; 6,27	3,5 (-0,17 – 6,83)
ДМАЭ-фумарат	2,22±3,07	0,27; 4,17	2,17 (-0,5 – 5,17)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с исходными результатами, в среднем, отмечалась положительная динамика показателя статической выносливости при введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки» во всех группах, кроме интактной. На фоне введения физраствора, этилтиобензимидазола, ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината отмечалась более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. При этом группа, получавшая ДМАЭ-фумарат, и интактная группа оказались сопоставимы с разницей, значимой на уровне, близком к пороговому ($p=0,076$). Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 10).

Таблица 10 – Описательная статистика статической выносливости исследуемых групп животных в режиме «до физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм-сила	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	1,19±2,75	-0,56; 2,94	2,1 (-0,1 – 2,7)
Контроль	14,23±2,66	12,54; 15,92	14,5 (12,49 – 16,35)
Этилтиобензимидазол	15,75±2,4	14,23; 17,27	15,3 (13,7 – 17,2)
ДМАЭ-L-малат	16,65±2,38	15,14; 18,16	16,82 (15,67 – 18,17)
ДМАЭ-кетоглутарат	20,38±6,19	16,45; 24,31	19,92 (17,02 – 23,67)
ДМАЭ-сукцинат	16,83±4,79	13,78; 19,87	17,2 (14,72 – 20,17)
ДМАЭ-фумарат	13,83±3,01	11,92; 15,75	13,95 (11,83 – 16,33)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с результатами через 2 недели в среднем отмечалась положительная динамика показателя статической выносливости при введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки» во всех группах, кроме интактной. На фоне введения физраствора, этилтиобензимидазола, ДМАЭ-кетоглутарата, ДМАЭ-сукцината и ДМАЭ-фумарата отмечалась более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 11).

Таблица 11 – Описательная статистика статической выносливости исследуемых групп животных в режиме «до физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно показателей через 2 недели

Группа	Mean±SD, грамм-сила	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	0,78±0,54	0,43; 1,12	1,05 (0,25 – 1,1)
Контроль	11,39±2,25	9,96; 12,82	11,13 (9,83 – 12,7)
Этилтиобензимидазол	13,53±4,12	10,91; 16,14	12,65 (12,03 – 15,95)
ДМАЭ-L-малат	9,22±1,62	8,19; 10,25	9,42 (7,62 – 9,7)
ДМАЭ-кетоглутарат	14,61±6,36	10,57; 18,65	14,5 (11,32 – 16,97)
ДМАЭ-сукцинат	13,6±4,68	10,63; 16,57	14,37 (11,5 – 16,17)
ДМАЭ-фумарат	11,61±5,17	8,33; 14,9	11,35 (8 – 14,83)

Таким образом, наилучшие результаты после 4 недель курсового введения в режиме «до физической нагрузки» показали исследуемые соединения ДМАЭ-кетоглутарат (статистически значимо повышает статическую выносливость на 20%) и ДМАЭ-сукцинат (статистически значимо повышает статическую выносливость на 12%) (Рисунок 4, где столбец – среднее арифметическое, размах – стандартное отклонение).

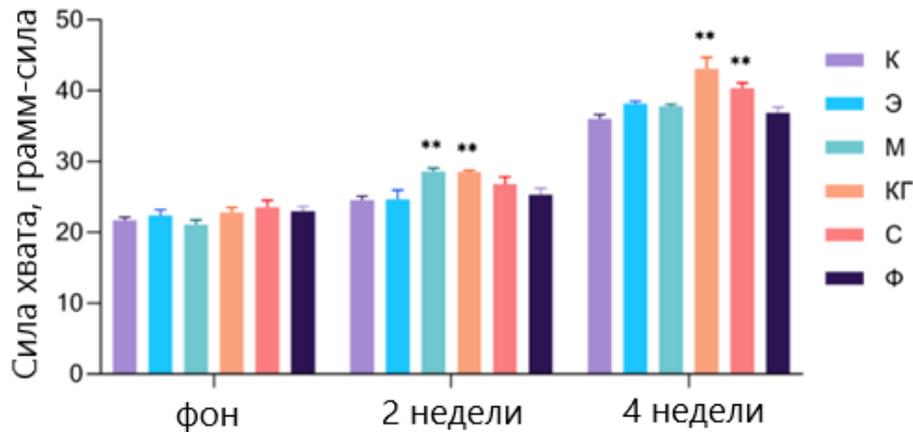


Рисунок 4 – Статическая выносливость животных в режиме введения исследуемых соединений «до физической нагрузки» (грамм-сила), где К – контроль, Э – этилтиобензимидазол, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; ** – статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$, критерий Даннета

Альфа-кетоглутарат известен, как вещество, повышающее энергопродукцию, и обезвреживающее аммиак, образующийся и накапливающийся при мышечной нагрузке. Альфа-кетоглутаровая кислота и её производные (аргинин альфа-кетоглутарат, орнитин кетоглутарата) входят в состав биологически активных добавок, применяемых у спортсменов для повышения работоспособности [Шустов Е.Б., 2019].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Wax В. с соавт. было показано, что введение биологически активной добавки, содержащей производное альфа-кетоглутарата, за 45 минут до физической нагрузки, повышает статическую

и динамическую выносливость у мужчин в силовом упражнении жим лёжа [Wax B., 2013].

Янтарная кислота – промежуточный продукт цикла Кребса, принимающий участие в энергопродукции в клетках организма. При участии кофермента флавинадениндинуклеотида (ФАД) янтарная кислота быстро трансформируется митохондриальным ферментом сукцинатдегидрогеназой в фумаровую кислоту и далее в другие интермедиаты ЦТК. Сукцинаты стимулируют аэробный гликолиз и синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в клетках. Также улучшают тканевое дыхание за счёт активации транспорта электронов в митохондриях [Каркищенко Н.Н., 2014а, 2014б, 2014в].

Известно, что сукцинаты повышают выносливость и снижают мышечную усталость. Так, в медицинской и спортивной литературе описано, что сукцинат дозозависимо увеличивает силу хвата животных при пероральном и внутрижелудочном введении [Wang T. et al., 2021], что коррелирует с полученными в ходе исследования результатами.

3.2.2 Статическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки»

По показателю сила хвата в режиме «после физической нагрузки» с использованием дисперсионного анализа статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены на 2-й ($p < 0,0001$) и 4-й ($p < 0,0001$) неделях после начала «тренировок» (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительная оценка показателя «сила хвата» животных в режиме введения исследуемых соединений «после физической нагрузки»

Этап исследования	Группа	Значения переменной			р-уровень межгрупповых различий ¹	р-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила		
Фон	Контроль	8	26,4	4,4	0,901	–
	Этилтиобензимидазол	8	28,0	3,2		–
	ДМАЭ-L-малат	8	26,1	3,3		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	27,2	4,4		–
	ДМАЭ-сукцинат	8	26,1	4,0		–
	ДМАЭ-фумарат	8	27,2	3,9		–
2 неделя	Контроль	8	30,4	1,6	< 0,0001*	–
	Этилтиобензимидазол	8	32,6	2,9		0,495
	ДМАЭ-L-малат	8	42,3	2,5		< 0,0001**
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	41,4	3,2		< 0,0001**
	ДМАЭ-сукцинат	8	38,0	4,4		< 0,0001**
	ДМАЭ-фумарат	8	38,2	3,5		< 0,0001**
4 неделя	Контроль	8	43,4	2,8	< 0,0001*	–
	Этилтиобензимидазол	8	47,3	2,2		0,134
	ДМАЭ-L-малат	8	51,7	3,3		< 0,0001**
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	52,4	2,2		< 0,0001**
	ДМАЭ-сукцинат	8	50,5	2,8		0,001**
	ДМАЭ-фумарат	8	39,2	6,4		0,093
<p>Примечания: ¹ – значение р-уровня значимости в дисперсионном анализе; * – различия, полученные с использованием дисперсионного анализа, статистически значимы (p<0,05); ² – значение р-уровня значимости при сравнении с использованием критерия Даннета (апостериорное сравнение с контрольной группой); ** – различия, полученные с использованием критерия Даннета, статистически значимы (p<0,05)</p>						

На 2-й неделе после введения ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата, ДМАЭ-фумарата и ДМАЭ-сукцината уровень статической мышечной выносливости был статистически значимо выше, чем в контрольной группе в

среднем, соответственно, на 39 % ($p < 0,0001$), 36 % ($p < 0,0001$), 26 % ($p < 0,0001$) и 25 % ($p < 0,0001$).

Принимая во внимание, что только после введения этилтиобензимидазола через 2 недели исследования уровень силы хватки практически не отличался от контрольных значений (32,6 против 30,4), статистически значимые различия между исследуемыми препаратами с использованием теста Тьюки установлены также только в сравнении с этим агентом (Таблица 13).

Таблица 13 – Квадратичная матрица апостериорных сравнений исследуемых препаратов в режиме применения «после физической нагрузки» через 2 недели тренировок с использованием теста Тьюки

Препарат	Этилтиобен- зимидазол	ДМАЭ-L- малат	ДМАЭ- кетоглутарат	ДМАЭ- сукцинат	ДМАЭ- фумарат
Этилтиобе- нзимидазо- л	–	менее 0,0001*	менее 0,0001*	0,003*	0,006*
ДМАЭ-L- малат	менее 0,0001*	–	0,616	0,070	0,056
ДМАЭ- кетоглутар- ат	менее 0,0001*	0,616	–	0,118	0,068
ДМАЭ- сукцинат	0,003*	0,070	0,118	–	0,881
ДМАЭ- фумарат	0,006*	0,056	0,068	0,881	–
Примечание –* – различия для препарата в строке статистически значимы по сравнению с препаратом, представленном в соответствующем столбце ($p < 0,05$)					

Статистически значимые различия по сравнению с группой контроля с использованием критерия Даннета на 4-й неделе были установлены для ДМАЭ-кетоглутарата, ДМАЭ-L-малата и ДМАЭ-сукцината. Значение показателя после приема ДМАЭ-кетоглутарата превышало контрольный уровень в среднем на 21 %

($p < 0,0001$), ДМАЭ-L-малата – на 19 % ($p < 0,0001$), ДМАЭ-сукцината – на 16% ($p = 0,001$).

Уровень статической мышечной выносливости животных на 4-й неделе был самым низким (ниже контрольных значений) после введения ДМАЭ-фумарата, что обусловило его статистически значимые различия ($p < 0,0001$) в сравнении с остальными препаратами (Таблица 14). Статистически значимые различия ($p = 0,048$) установлены также между эффектами ДМАЭ-кетоглутарата и этилтиобензимидазола.

Таблица 14 – Квадратичная матрица апостериорных сравнений исследуемых препаратов в режиме применения «после физической нагрузки» через 4 недели тренировок с использованием теста Тьюки

Препарат	Этилтио- бензимидазол	ДМАЭ-L- малат	ДМАЭ- кетоглутарат	ДМАЭ- сукцинат	ДМАЭ- фумарат
Этилтиоб ензида зол	–	0,060	0,048*	0,100	<0,0001*
ДМАЭ-L- малат	0,060	–	0,730	0,504	<0,0001*
ДМАЭ- кетоглута рат	0,048*	0,730	–	0,567	<0,0001*
ДМАЭ- сукцинат	0,100	0,504	0,567	–	<0,0001*
ДМАЭ- фумарат	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	–
Примечание –*– различия для препарата в строке статистически значимы по сравнению с препаратом, представленном в соответствующем столбце ($p < 0,05$)					

Также была произведена оценка изменения статической выносливости животных при введении препаратов в режиме «после физической нагрузки» в

динамике парных данных «2 недели-фон», «4 недели-фон», «4 недели-2 недели» в том числе в сравнении с группой интактных животных.

При анализе различий между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана (пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$) установлено, что через 2 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя статической выносливости при введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки» во всех группах исследования. На фоне введения ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата, ДМАЭ-сукцината и ДМАЭ-фумарата отмечается более выраженная динамика, по сравнению с интактной группой. После введения ДМАЭ-L-малата также отмечается более выраженная положительная динамика, чем на фоне введения физраствора и этилтиобензимидазола. У групп животных, получавших, ДМАЭ-кетоглутарат динамика более выраженная, чем у контрольной группы (физраствор). Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 15).

Таблица 15 – Описательная статистика статической выносливости исследуемых групп животных в режиме «после физической нагрузки» в динамике через 2 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм-сила	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	1,45±0,66	0,9; 2	1,3 (0,95 – 2,05)
Контроль	4,04±3,96	0,73; 7,35	4,05 (1,5 – 6,7)
Этилтиобензимидазол	4,6±1,13	3,65; 5,54	4,62 (4,03 – 5,4)
ДМАЭ-L-малат	16,15±2,38	14,16; 18,14	16,95 (14,05 – 17,65)
ДМАЭ-кетоглутарат	14,2±6,06	9,14; 19,26	14 (8,65 – 19,6)
ДМАЭ-сукцинат	11,88±1,55	10,59; 13,18	11,72 (10,47 – 13,35)
ДМАЭ-фумарат	11,01±5,12	6,73; 15,29	11,05 (8,17 – 14,73)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя статической выносливости при введении исследуемых соединений в режиме «после

физической нагрузки» во всех группах исследования. На фоне введения ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика, по сравнению с интактной группой. Также на фоне введения ДМАЭ-L-малата и ДМАЭ-кетоглутарата отмечается более выраженная положительная динамика по сравнению с группой ДМАЭ-фумарата. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 16).

Таблица 16 – Описательная статистика статической выносливости исследуемых групп животных в режиме «после физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм-сила	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	1,86±1,07	0,97; 2,76	2,15 (0,8 – 2,75)
Контроль	17,05±5,55	12,41; 21,69	18,15 (12,8 – 21,4)
Этилтиобензимидазол	19,3±4,02	15,94; 22,66	18,63 (16,48 – 22,15)
ДМАЭ-L-малат	25,64±4,25	22,08; 29,19	26,05 (23,3 – 27,7)
ДМАЭ-кетоглутарат	25,19±5,13	20,9; 29,48	26,05 (23 – 28,05)
ДМАЭ-сукцинат	24,38±5,35	19,91; 28,86	23,7 (21,38 – 24,6)
ДМАЭ-фумарат	12±7,16	6,01; 17,98	12 (5,98 – 16,17)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с результатами через 2 недели в среднем отмечается положительная динамика показателя статической выносливости в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» во всех группах, кроме интактной и группы, получавшей ДМАЭ-фумарат. На фоне введения физраствора, этилтиобензимидазола, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика, по сравнению с интактной группой. Также на фоне введения физраствора и этилтиобензимидазола отмечается более выраженная положительная динамика показателя по сравнению с группой ДМАЭ-фумарата. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 17).

Таблица 17 – Описательная статистика статической выносливости исследуемых групп животных в режиме «после физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно показателей через 2 недели

Группа	Mean±SD, грамм-сила	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	0,41±0,81	-0,27; 1,09	0,6 (-0,05 – 0,85)
Контроль	13,01±2,62	10,82; 15,2	12,85 (11,55 – 14,4)
Этилтиобензимидазол	14,7±3,82	11,51; 17,9	14,68 (12,03 – 16,63)
ДМАЭ-L-малат	9,49±4,75	5,52; 13,46	10,3 (6,15 – 13,3)
ДМАЭ-кетоглутарат	10,99±4,51	7,22; 14,76	11,1 (7,5 – 14)
ДМАЭ-сукцинат	12,5±6,2	7,32; 17,68	10,85 (10,02 – 13,45)
ДМАЭ-фумарат	0,99±4,54	-2,8; 4,78	1,95 (-0,63 – 3,38)

Таким образом, наилучшие результаты после 4 недель курсового введения в режиме «после физической нагрузки» показали исследуемые соединения ДМАЭ-кетоглутарат (статистически значимо повышает статическую выносливость на 21%), ДМАЭ-L-малат (статистически значимо повышает статическую выносливость на 19%) и ДМАЭ-сукцинат (статистически значимо повышает статическую выносливость на 16%) (Рисунок 5, где столбец – среднее арифметическое, размах – стандартное отклонение). Исходя из полученных данных, можно сделать предположение о том, что данные соединения можно отнести к веществам восстанавливающего типа действия.

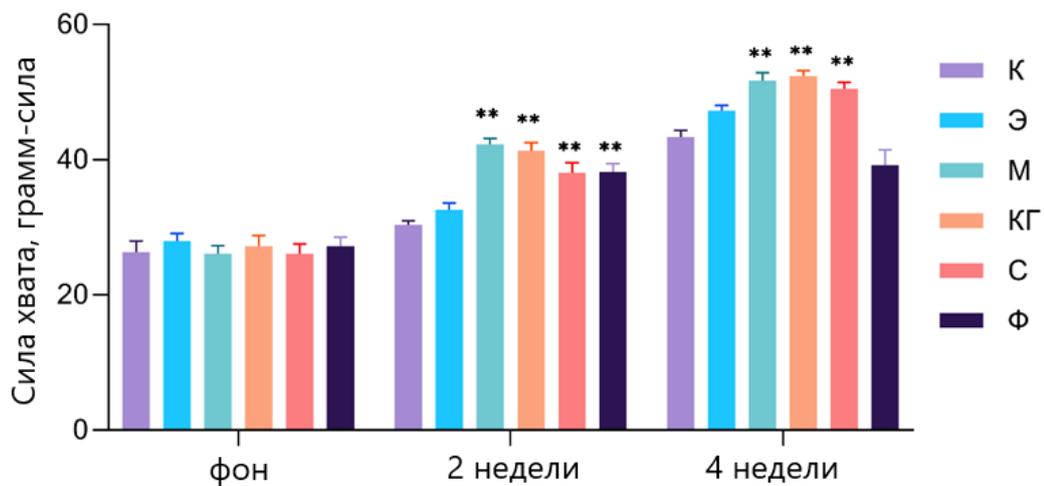


Рисунок 5 – Статическая выносливость животных исследуемых групп в режиме «после физической нагрузки» (грамм-сила), где К – контроль, Э –

этилтиобензимидазол, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; ** – статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$, критерий Даннета

В литературе описано снижение мышечной усталости под влиянием производных яблочной кислоты и соединений, содержащих малаты. Так, например, прием спортсменами цитруллина малата приводил к значительному уменьшению чувства усталости, увеличению скорости окислительного образования АТФ во время тренировки на 34% и увеличению скорости восстановления фосфокреатина после тренировки на 20%, что указывает на большой вклад окислительного синтеза АТФ в энергопродукцию [Bendahan D. et al., 2002, J. Pérez-Guisado et al. 2010, A.M. Gonzalez et al., 2018]. Также имеются сведения о положительном влиянии малатов на ускорение восстановительного периода после травм и физических нагрузок в экспериментах на животных [M. Jeevanandam, 1996, P. Junghans, 2006].

В исследованиях различных авторов экспериментально подтверждено антиастеническое действие сукцинатов (повышение статической выносливости и снижение мышечной усталости) [Wang T. et al., 2021] и, в частности, диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты [Болотова В.Ц. и др., 2020]. Что также свидетельствует в пользу восстанавливающего типа действия производных янтарной кислоты.

3.2.3 Сравнительный анализ статической выносливости животных при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки»

Изучение влияния «тренировок» на показатели статической выносливости животных показало, что в режиме введения исследуемых соединений «до физической нагрузки» на 2-й и 4-й неделях сила хвата в контрольной группе была статистически значимо больше по медиане, чем в интактной группе, соответственно, на 14 % ($p = 0,002$) и 62 % ($p < 0,0001$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная оценка показателя сила хвата исследуемых групп, отобранных для режима «до физической нагрузки», на всех этапах исследования

Этап исследования	Группа	N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила	Медиана (ИКР)	р-уровень ¹
Фон	Интактные	12	21,7	2,7	20,6 (20,1 – 23,8)	0,947 ¹¹
	Контроль	12	21,7	1,6	21,7 (20,5 – 22,8)	
2 недели	Интактные	12	–	–	21,8 (21,6 – 22,3)	0,002 ^{12*}
	Контроль	12	24,6	1,9	24,8 (23,2 – 26,2)	
4 недели	Интактные	12	–	–	22,7 (22,1 – 22,9)	менее 0,0001 ^{12**}
	Контроль	12	–	–	36,8 (35,3 – 37,3)	

Примечания: ¹ – значение р-уровня значимости межгрупповых различий; ¹¹ – значение р-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы (p<0,05); ¹² – значение р-уровня значимости с использованием U-критерия Манна-Уитни; ** – различия, полученные с использованием U-критерия Манна-Уитни, статистически значимы (p<0,05)

Изучение статической выносливости в группах, отобранных для оценки режима «после физической нагрузки» (Таблица 19), показало аналогичные статистически значимые различия – среднее превышение уровня показателя в контрольной группе над интактной на 2-й и 4-й неделях составило в среднем, 15 % (p=0,001) и 62 % (p<0,0001) соответственно.

Таблица 19 – Сравнительная оценка показателя сила хвата исследуемых групп, отобранных для режима «после физической нагрузки», на всех этапах исследования

Этап исследования	Группа	N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила	Медиана (ИКР)	р-уровень ¹
Фон	Интактные	8	25,3	1,4	25,2 (24,2 – 26,1)	0,530
	Контроль	8	26,4	4,4	25,2 (22,8 – 29,7)	
2 недели	Интактные	8	26,8	1,5	26,5 (25,4 – 28,1)	0,001*
	Контроль	8	30,4	1,6	30,4 (29,8 – 31,7)	

Этап исследования	Группа	N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
4 недели	Интактные	8	27,2	1,5	27,0 (26,1 – 28,3)	< 0,0001*
	Контроль	8	43,4	2,8	43,7 (41,7 – 45,2)	
Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы (p<0,05)						

Таким образом, можно говорить о том, что тренировочный процесс вносит свой вклад в повышение статической выносливости лабораторных животных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уже через 2 недели после начала введения исследуемых соединений статистически значимые различия в абсолютном приросте показателя статической выносливости отмечены для всех исследуемых фармакологических агентов (Таблица 20). Необходимо отметить, что более высокие уровни прироста отмечены для режима «после физической нагрузки» в сравнении с режимом «до физической нагрузки».

Таблица 20 – Сравнительная оценка абсолютного прироста показателя сила хвата животных исследуемых групп при различных режимах введения

Препарат	Режим	N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
2 недели						
Контроль	До нагрузки	12	2,8	1,8	2,5 (1,4 – 4,6)	0,370 ¹¹
	После нагрузки	8	4,0	4,0	4,1 (1,5 – 6,7)	
ДМАЭ-L-малат	До нагрузки	12	7,4	2,7	7,3 (6,0 – 9,6)	< 0,0001 ^{11*}
	После нагрузки	8	16,2	2,4	17,0 (14,1 – 17,7)	
ДМАЭ-кетоглутарат	До нагрузки	12	–	–	5,3 (3,9 – 7,8)	0,001 ^{12**}
	После нагрузки	8	14,2	6,1	14,0 (8,7 – 19,6)	
ДМАЭ-	До нагрузки	12	3,2	4,8	3,5 (-0,2 – 6,8)	<

Препарат	Режим	N	Mean, грамм- сила	SD, грамм- -сила	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
2 недели						
сукцинат	После нагрузки	8	11,9	1,6	11,7 (10,5 – 13,4)	0,0001 ^{11*}
ДМАЭ-фумарат	До нагрузки	12	2,2	3,1	2,2 (-0,5 – 5,2)	< 0,0001 ^{11*}
	После нагрузки	8	11,0	5,1	11,1 (8,2 – 14,7)	
4 недели						
Контроль	До нагрузки	12	14,2	2,7	14,5 (12,5 – 16,4)	0,144 ¹¹¹
	После нагрузки	8	17,1	5,6	18,2 (12,8 – 21,4)	
ДМАЭ-L-малат	До нагрузки	12	16,6	2,4	16,8 (15,7 – 18,2)	< 0,0001 ^{11*}
	После нагрузки	8	25,6	4,3	26,1 (23,3 – 27,7)	
ДМАЭ-кетоглутарат	До нагрузки	12	20,4	6,2	19,9 (17,0 – 23,7)	0,076 ¹¹
	После нагрузки	8	25,2	5,1	26,1 (23,0 – 28,1)	
ДМАЭ-сукцинат	До нагрузки	12	16,8	4,8	17,2 (14,7 – 20,2)	0,002 ^{12*}
	После нагрузки	8	–	–	23,7 (21,4 – 24,6)	
ДМАЭ-фумарат	До нагрузки	12	13,8	3,0	14,0 (11,8 – 16,3)	0,436 ¹¹
	После нагрузки	8	12,0	7,2	12,0 (6,0 – 16,2)	
<p>Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости межгрупповых различий; ¹¹ – значение p-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; ¹¹¹ – значение p-уровня значимости с использованием t-критерия Уэлча; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы (p<0,05); ¹² – значение p-уровня значимости с использованием U-критерия Манна-Уитни; ** – различия, полученные с использованием U-критерия Манна-Уитни, статистически значимы (p<0,05).</p>						

Через 4 недели после начала эксперимента отмечена аналогичная тенденция, за исключением ДМАЭ-фумарата, для которого уровни прироста при

режимах «до физической нагрузки» и «после физической нагрузки» статистически значимо не различались.

При оценке показателя «сила хвата» установлено, что на 2-й неделе введения ДМАЭ-L-малата и ДМАЭ-кетоглутарата «до физической нагрузки» уровень статической мышечной выносливости был статистически значимо выше, чем в контрольной группе в среднем на 15%.

В режиме введения препаратов «после физической нагрузки» на 2-й неделе исследования все препараты показали статистически значимое увеличение статической мышечной выносливости по сравнению с группой контроля, в среднем на 20-30%. При этом по сравнению с фоновым уровнем все препараты показали лучшие результаты при их введении после физической нагрузки.

На 4-й неделе статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой были отмечены для групп, получавших ДМАЭ кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат перед тренировкой. При этом значение силы хвата у них было статистически значимо выше по сравнению с остальными фармакологическими агентами, включая этилтиобензимидазол.

При введении препаратов после «тренировки» наилучшие статистически значимые результаты отмечены у групп, получавших ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-кетоглутарат (на 20%) (Рисунок 6, где столбец – медиана, размах – интерквартильный размах).

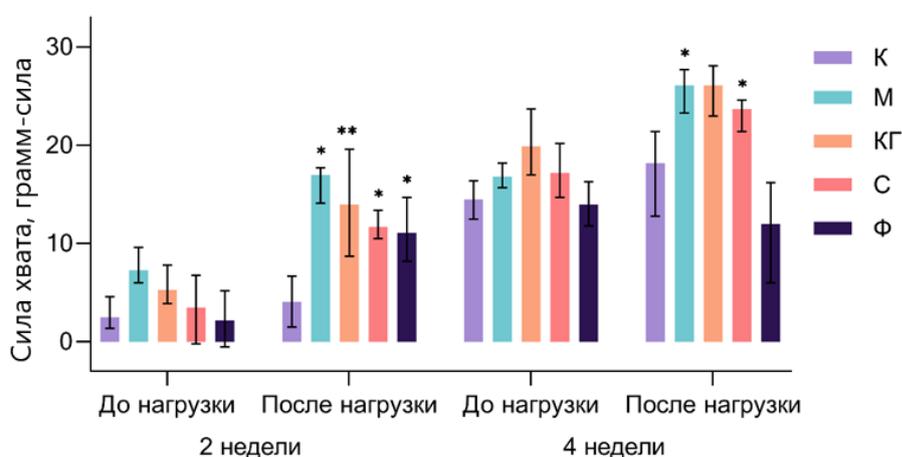


Рисунок 6 – Абсолютный прирост силы хвата (грамм-сила), где К – контроль, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-

фумарат; * – статистически значимое отличие от результатов соответствующей группы в режиме введения «до нагрузки», $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни; ** – статистически значимое отличие от результатов соответствующей группы в режиме введения «до нагрузки», $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента для независимых выборок

По результатам сравнения с фоновыми показателями установлено, что для групп животных, получавших ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат более высокие уровни прироста силы хвата отмечены для режима их введения «после физической нагрузки». Это согласуется с данными, полученными ранее на производных диэтиламиноэтанола, оказывавших наибольший эффект также при применении именно в режиме после физической нагрузки [Оковитый С.В., 2018].

Отсутствие эффекта в группе животных, получавших ДМАЭ-фумарат, вероятно, связано с тем, что для фумарата известно его максимальное действие в условиях выраженной гипоксии (аноксии), когда наблюдается инверсия в системе «сукцинат – фумарат – малат», сопровождающаяся выработкой АТФ [Маевский Е.И., 2017]. При этом в нашем исследовании моделировался аэробный тренировочный режим [Шустов Е.Б., 2013].

В отличие от альфа-кетоглутарата, сукцината и малата, фумарат напрямую не участвует ни в пластических, ни в энергетических реакциях (процессах энергопродукции и анаболизма) [Нельсон Д., 2017].

3.3 Динамическая выносливость

3.3.1 Динамическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки»

Статистически значимые различия между исследуемыми группами в режиме «до физической нагрузки» по показателю время удержания на вращающемся стержне с использованием дисперсионного анализа были выявлены только через 4 недели «тренировок» (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная оценка показателя «время удержания на вращающемся стержне» животных исследуемых групп в режиме «до физической нагрузки»

Этап исследования	Группа	Значения переменной			р-уровень межгрупповых различий ¹	р-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, сек.	SD, сек.		
Фон	Контроль	12	17,3	10,7	0,906	–
	Этилтиобензимидазол	12	16,6	5,5		–
	ДМАЭ-L-малат	12	16,6	8,6		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	14,9	5,3		–
	ДМАЭ-сукцинат	12	14,2	4,0		–
	ДМАЭ-фумарат	12	16,5	8,7		–
2 неделя	Контроль	12	25,0	10,5	0,700	–
	Этилтиобензимидазол	12	28,4	9,8		–
	ДМАЭ-L-малат	12	27,9	17,0		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	22,2	7,0		–
	ДМАЭ-сукцинат	12	27,5	8,1		–
	ДМАЭ-фумарат	12	25,5	7,4		–
4 неделя	Контроль	12	29,6	12,8	0,041*	–
	Этилтиобензимидазол	12	42,8	8,3		0,095
	ДМАЭ-L-малат	12	47,6	15,0		0,011**
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	44,1	9,5		0,055
	ДМАЭ-сукцинат	12	43,6	13,7		0,068
	ДМАЭ-фумарат	12	38,0	20,9		0,445

Примечания: ¹ – значение р-уровня значимости в дисперсионном анализе; * – различия, полученные с использованием дисперсионного анализа, статистически значимы ($p < 0,05$); ² – значение р-уровня значимости при сравнении с использованием критерия Даннета (апостериорное сравнение с контрольной группой); ** – различия, полученные с использованием критерия Даннета, статистически значимы ($p < 0,05$)

По итогам апостериорного сравнения с применением критерия Даннета, установлено, что после введения ДМАЭ-L-малата уровень исследуемого показателя на 4-й неделе был статистически значимо выше, в среднем на 61 %, чем в контрольной группе ($p=0,011$). Введение остальных соединений также увеличило время удержания на вращающемся стержне, однако уровень различий с контрольной группой был статистически не значим.

P-уровни апостериорных сравнений с использованием теста Тьюки после введения всех исследуемых соединений превышали уровень значимости ($p<0,05$), что свидетельствовало об отсутствии значимых различий между исследуемыми препаратами по времени удержания на вращающемся стержне в режиме «до физической нагрузки» (Таблица 22).

Таблица 22 – Квадратичная матрица апостериорных сравнений исследуемых препаратов (p-уровни) в режиме введения «до физической нагрузки» через 4 недели «тренировок» с использованием теста Тьюки

Препарат	Этилтиобензи мидазол	ДМАЭ- L-малат	ДМАЭ- кетоглутарат	ДМАЭ- сукцинат	ДМАЭ- фумарат
Этилтиобенз имидазол	–	0,839	0,971	0,886	0,417
ДМАЭ-L- малат	0,839	–	0,549	0,771	0,472
ДМАЭ- кетоглутарат	0,971	0,549	–	0,932	0,722
ДМАЭ- сукцинат	0,886	0,771	0,932	–	0,604
ДМАЭ- фумарат	0,417	0,472	0,722	0,604	–

Также была произведена оценка изменения статической выносливости животных при введении препаратов в режиме «до физической нагрузки» в динамике парных данных «2 недели-фон», «4 недели-фон», «4 недели-2 недели» в том числе в сравнении с группой интактных животных.

При анализе различий между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана (пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$) установлено, что через 2 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя динамической выносливости в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» во всех группах, кроме интактных животных и контроля (физраствор). На фоне введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-сукцината и ДМАЭ-фумарата отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 23).

Таблица 23 – Описательная статистика динамической выносливости в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» через 2 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, сек.	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	-0,58±3,6	-2,87; 1,71	-0,5 (-2 – 1,5)
Контроль	7,67±9,26	1,78; 13,55	5,5 (0,5 – 12,5)
Этилтиобензимидазол	11,83±10,48	5,18; 18,49	12,5 (3,5 – 17,5)
ДМАЭ-L-малат	11,33±13,88	2,51; 20,16	7,5 (3 – 15,5)
ДМАЭ-кетоглутарат	7,25±9,07	1,49; 13,01	4 (1,5 – 16,5)
ДМАЭ-сукцинат	13,33±6,41	9,26; 17,41	10 (9 – 18,5)
ДМАЭ-фумарат	9±7,36	4,32; 13,68	7 (5,5 – 12)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя динамической выносливости в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» во всех группах, кроме интактных животных, контроля (физраствор) и ДМАЭ-фумарат. На фоне введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 24).

Таблица 24 – Описательная статистика динамической выносливости в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, сек.	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	-0,92±8,26	-6,17; 4,33	-1,5 (-6,5 – 2)
Контроль	12,25±13,46	3,7; 20,81	9,5 (-1 – 24,5)
Этилтиобензимидазол	26,17±11,74	18,71; 33,62	24,5 (19 – 36,5)
ДМАЭ-L-малат	31±14,34	21,89; 40,11	31,5 (23,5 – 39)
ДМАЭ-кетоглутарат	29,17±9,03	23,43; 34,91	29,5 (23 – 37,5)
ДМАЭ-сукцинат	29,42±12,81	21,28; 37,56	31,5 (20 – 41)
ДМАЭ-фумарат	21,5±25,67	5,19; 37,81	19,5 (7,5 – 31,5)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с результатами через 2 недели в среднем отмечается положительная динамика показателя динамической выносливости в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» во всех группах, кроме интактных животных, контроля (физраствор) и ДМАЭ-фумарат. На фоне введения ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика, по сравнению с интактной группой. Также на фоне введения ДМАЭ-кетоглутарата отмечается более выраженная положительная динамика по сравнению с группой введения физраствора. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 25).

Таблица 25 – Описательная статистика динамической выносливости в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно показателей через 2 недели

Группа	Mean±SD, сек.	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	-0,33±8,39	-5,67; 5	0 (-8 – 1,5)
Контроль	4,58±7,79	-0,36; 9,53	3 (-1,5 – 9)
Этилтиобензимидазол	14,33±12,43	6,44; 22,23	10,5 (4 – 22,5)
ДМАЭ-L-малат	19,67±12,57	11,68; 27,65	18,5 (11 – 27,5)
ДМАЭ-кетоглутарат	21,92±12,25	14,13; 29,7	25 (18 – 28,5)
ДМАЭ-сукцинат	16,08±12,9	7,89; 24,28	18 (5,5 – 25,5)
ДМАЭ-фумарат	12,5±20,92	-0,79; 25,79	13 (-4 – 24,5)

Пероральное введение интермедиатов цикла трикарбоновых кислот лабораторным мышам в качестве пищевой добавки статистически значимо повышало динамическую выносливость животных в тесте «вращающийся стержень» (наблюдали увеличение продолжительности удержания на вращающемся стержне) в исследовании Wang T. et al. (2021), что коррелирует с полученными в ходе исследования результатами.

В нашем исследовании динамическая выносливость животных в режиме введения всех исследуемых соединений «до физической нагрузки» возрастала (при этом введение ДМАЭ-L-малата статистически значимо повысило время удержания на вращающемся стержне на 61%) (Рисунок 7, где столбец – среднее арифметическое, размах – стандартное отклонение).

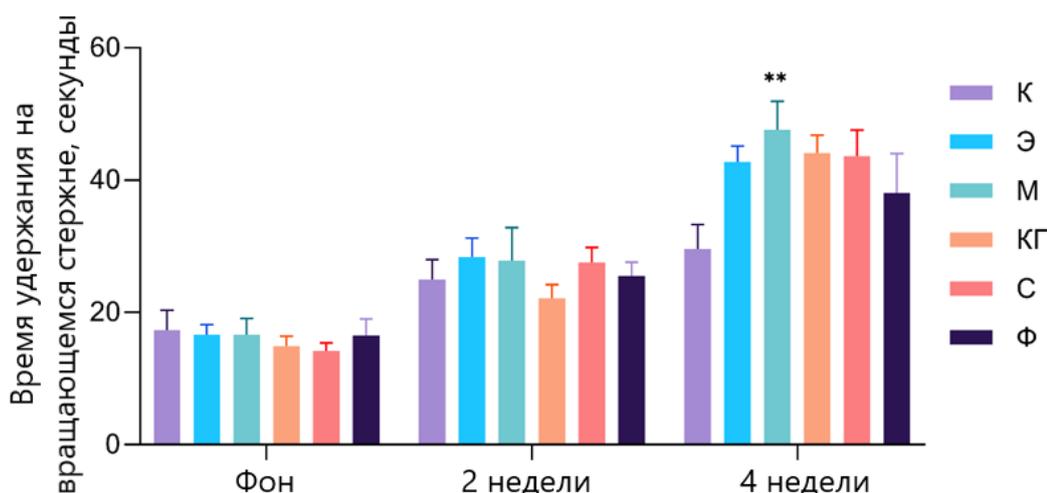


Рисунок 7 – Динамическая выносливость животных в режиме «до физической нагрузки» (сек.), где К – контроль, Э – этилтиобензимидазол, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; ** – статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$, критерий

Даннета

Следует отметить, что в обычных условиях существует равновесие между реакциями цикла Кребса, по которым интермедиаты покидают цикл и по которым они восполняются. Малат участвует в анаплеротических реакциях, восполняющих израсходованные интермедиаты цикла трикарбоновых кислот [Нельсон Д., 2017].

В проведённом исследовании наблюдали рост динамической выносливости в группе ДМАЭ-L-малат к 4-й неделе исследования. Возможная причина такого изменения – постепенное включение в работу малат-аспартатной челночной системы. При этом L-малат антипортом с альфа-кетоглутаратом проникает в митохондрии и, являясь метаболитом ЦТК, окисляется в оксалоацетат с образованием НАДН. Кроме того, малатдегидрогеназа, переводящая малат в оксалоацетат, высокочувствительна к утомлению и регулируется уровнем малата [Каркищенко Н.Н., 2017].

Малат может способствовать утилизации лактата, накапливающегося в скелетных мышцах во время тренировок, что очень важно для защиты мышц от усталости и их восстановления после нагрузок. Так, известно, что малат, через оксалоацетат в цитозоле клетки превращается в фосфоенолпируват, который обеспечивает синтез АТФ в реакции субстратного фосфорилирования в гликолизе. В работе Н.А. Глотова отмечается участие малата в биохимической адаптации организма к гипоксии, т.к. образующийся НАДФН в результате реакции малат-оксалоацетат используется глутатионредуктазной / глутатионпероксидазной ферментной антиоксидантной системой [Глов Н.А. и др., 1973].

3.3.2 Динамическая выносливость животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки»

В режиме «после физической нагрузки» статистически значимые различия ($p < 0,0001$) с использованием дисперсионного анализа между всеми группами по времени удержания на вращающемся стержне также, как и в режиме «до физической нагрузки», были установлены после 4-х недель «тренировок» (Таблица 26).

Таблица 26 – Сравнительная оценка времени удержания на вращающемся стержне животных исследуемых групп в режиме «после физической нагрузки»

Этап исследования	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, сек.	SD, сек.		
Фон	Контроль	8	23,6	6,3	0,993	—
	Этилтиобензимидазол	8	23,6	5,8		—
	ДМАЭ-L-малат	8	25,6	11,2		—
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	23,8	5,4		—
	ДМАЭ-сукцинат	8	24,8	7,3		—
	ДМАЭ-фумарат	8	23,5	10,7		—
2 неделя	Контроль	8	33,4	5,4	0,115	—
	Этилтиобензимидазол	8	38,9	9,4		—
	ДМАЭ-L-малат	8	36,1	14,0		—
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	29,8	6,1		—
	ДМАЭ-сукцинат	8	31,5	7,6		—
	ДМАЭ-фумарат	8	27,0	7,7		—
4 неделя	Контроль	8	39,6	5,9	менее 0,0001*	—
	Этилтиобензимидазол	8	58,5	8,3		0,001**
	ДМАЭ-L-малат	8	52,6	10,2		0,013**
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	38,3	6,6		0,997
	ДМАЭ-сукцинат	8	40,9	11,3		0,998
	ДМАЭ-фумарат	8	53,1	5,6		0,010**
Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости в дисперсионном анализе; * – различия, полученные с использованием дисперсионного анализа, статистически значимы (p<0,05); ² – значение p-уровня значимости при сравнении с использованием критерия Даннета (апостериорное сравнение с контрольной группой); ** – различия, полученные с использованием критерия Даннета, статистически значимы (p<0,05)						

После введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-фумарата и ДМАЭ-L-малата на 4-й неделе исследования уровень изучаемого показателя был статистически

значимо выше, чем в контрольной группе, в среднем, на 48 % ($p=0,001$), 34 % ($p=0,013$) и 33 % ($p=0,013$) соответственно. Различия с контрольной группой для ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината были статистически не значимы.

Более низкие значения времени удержания на вращающемся стрелке после введения ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината через 4 недели «тренировок» в сравнении с аналогичным показателем в подгруппах этилтиобензимидазола, ДМАЭ-фумарата и ДМАЭ-L-малата обусловили статистически значимые различия между ними после проведения апостериорных сравнений с использованием теста Тьюки (Таблица 27).

Таблица 27 – Квадратичная матрица апостериорных сравнений исследуемых соединений (p-уровни) в режиме применения «после физической нагрузки» через 4 недели «тренировок» с использованием теста Тьюки

Препарат	Этилтиобензимидазол	ДМАЭ-L-малат	ДМАЭ-кетоглутарат	ДМАЭ-сукцинат	ДМАЭ-фумарат
Этилтиобензимидазол	–	0,375	0,001	0,002*	0,223
ДМАЭ-L-малат	0,375	–	0,006*	0,010*	0,909
ДМАЭ-кетоглутарат	0,001*	0,006*	–	0,549	0,008*
ДМАЭ-сукцинат	0,002*	0,010*	0,549	–	0,021*
ДМАЭ-фумарат	0,223	0,909	0,008*	0,021	–

Примечание –* – различия для препарата в строке статистически значимы по сравнению с препаратом, представленном в соответствующем столбце ($p<0,05$)

При анализе различий между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана (пороговый уровень статистической значимости принят для $p<0,05$)

установлено, что через 2 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя динамической выносливости в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» в группах «контроль», этилтиобензимидазол и ДМАЭ-L-малат. На фоне введения этилтиобензимидазола и ДМАЭ-L-малата отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 28).

Таблица 28 – Описательная статистика динамической выносливости в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» в динамике через 2 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, сек.	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	-5,5±9,75	-13,65; 2,65	-1,5 (-15 – 2,5)
Контроль	9,75±4,5	5,99; 13,51	8,5 (7 – 14)
Этилтиобензимидазол	15,25±5,47	10,68; 19,82	15 (11,5 – 19)
ДМАЭ-L-малат	10,5±5,18	6,17; 14,83	9 (7 – 15)
ДМАЭ-кетоглутарат	6±7,11	0,05; 11,95	8 (-1 – 12)
ДМАЭ-сукцинат	6,75±6,18	1,58; 11,92	6 (2 – 11)
ДМАЭ-фумарат	3,5±10,84	-5,56; 12,56	4,5 (-5 – 10)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя динамической выносливости в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» во всех группах, кроме интактных животных. На фоне введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-L-малата и ДМАЭ-фумарата отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Также отмечается более выраженная положительная динамика у группы, которой вводили этилтиобензимидазол по сравнению с группой, получавшей ДМАЭ-кетоглутарат. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 29).

Таблица 29 – Описательная статистика динамической выносливости в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, сек.	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	-7,13±7,36	-13,28; -0,97	-8 (-13 – -0,5)
Контроль	16±5,37	11,51; 20,49	15,5 (11 – 20)
Этилтиобензимидазол	34,88±5,44	30,33; 39,42	33 (31 – 40)
ДМАЭ-L-малат	27±10,1	18,56; 35,44	25,5 (19 – 35)
ДМАЭ-кетоглутарат	14,5±8,02	7,8; 21,2	11,5 (8,5 – 20)
ДМАЭ-сукцинат	16,13±11,95	6,14; 26,11	20 (9 – 24,5)
ДМАЭ-фумарат	29,63±13,8	18,08; 41,17	32 (23 – 38,5)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с результатами через 2 недели в среднем отмечается положительная динамика показателя динамической выносливости в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» во всех группах. Кроме интактных животных. На фоне введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-L-малата и ДМАЭ-фумарата отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Также на фоне введения ДМАЭ-фумарата отмечается более выраженная положительная динамика, по сравнению с группой введения физраствора. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 30).

Таблица 30 – Описательная статистика динамической выносливости в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно показателей через 2 недели

Группа	Mean±SD, сек.	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	-1,63±5,13	-5,91; 2,66	0 (-6 – 2)
Контроль	6,25±5,23	1,88; 10,62	5,5 (3 – 7)
Этилтиобензимидазол	19,63±5,58	14,96; 24,29	20,5 (16,5 – 22,5)
ДМАЭ-L-малат	16,5±11,6	6,8; 26,2	16 (11 – 23,5)
ДМАЭ-кетоглутарат	8,5±7,62	2,13; 14,87	11 (4,5 – 13,5)
ДМАЭ-сукцинат	9,38±8,77	2,05; 16,7	11,5 (6 – 15)
ДМАЭ-фумарат	26,13±9,85	17,89; 34,36	28,5 (19 – 34)

Таким образом, наилучшие результаты после 4 недель курсового введения в режиме «после физической нагрузки» показали исследуемые соединения ДМАЭ-фумарат (статистически значимо повышает динамическую выносливость на 34%) и ДМАЭ-L-малат (статистически значимо повышает динамическую выносливость на 33%) (Рисунок 8, где столбец – среднее арифметическое, размах – стандартное отклонение).

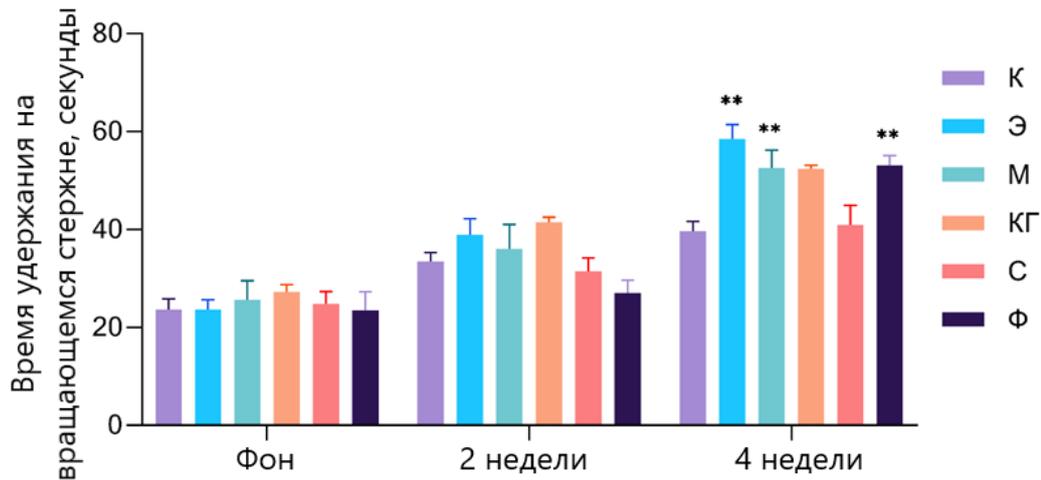


Рисунок 8 – Динамическая выносливость животных в режиме «после физической нагрузки» (сек.), где К – контроль, Э – этилтиобензимидазол, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; ** – статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$, критерий Даннета

Большинство исследований влияния фумаровой кислоты и её производных на физическую работоспособность посвящено фумарату железа, как дополнительному источнику железа [Fernández-Lázaro D. et al, 2020, McCormick R. et al., 2020, Indika P.M., 2021]. При этом также отмечается потенциальная возможность применения других фумаратсодержащих соединений для повышения мышечной выносливости. Однако, на данный момент исследования носят фрагментарный характер [Bean C., 2021, Reda F.M., 2021].

Яблочная кислота и её соли малаты являются регуляторами энергетики мышечной деятельности. О положительном влиянии малата на физическую работоспособность, особенно в периоде восстановления после истощающих

нагрузок, сообщал в своей работе Дунаев В.В. с соавторами [Дунаев В.В. и др., 1988]. Малат среди прочего вовлекается в работу малат-аспартатной челночной системы, результатом работы которой является регенерация цитоплазматического НАД⁺ из НАДН [Нельсон Д., 2017].

Однако, литературные данные в отношении влияния малат-содержащих соединений на физическую работоспособность и восстановление после физических нагрузок противоречивы. Так, имеются сведения о том, что цитруллина малат, принимаемый в качестве пищевой добавки, у спортсменов, регулярно подвергающихся нагрузкам средней и высокой интенсивности, не вызывает увеличения динамической выносливости или снижения усталости после тренировочного процесса [Da Silva D.K., 2017, Chappell A.J., 2018, Farney T.M., 2019]. При этом важно принять во внимание, что в данных статьях исследования проводили на иных моделях и использовали яблочную соль цитруллина.

Динамическая выносливость, способность мышц к выполнению среднеинтенсивной работы без утомления на протяжении небольшого отрезка времени, главным образом, связана с фенотипом, т.е. с наличием воздействия со стороны окружающей среды – тренировками [Клочков А.В. и др., 2017]. Таким образом, чем сильнее развиты скелетные мышцы, тем лучше тренируется данный вид выносливости. Следовательно, можно предположить, что ДМАЭ-L-малат создал условия для тренировки мышц животных и оптимизировал процессы их восстановления.

3.3.3 Сравнительный анализ динамической выносливости животных при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки»

Анализ влияния «тренировок» на показатели динамической физической работоспособности мышечной группы позволил установить, что на 2-й и 4-й неделях регулярных физических нагрузок время удержания на вращающемся стрелке в контрольной группе было статистически значимо больше, чем в интактной,

соответственно, в среднем на 58 % ($p=0,009$) и 131 % ($p=0,005$) по медиане (Таблица 31).

Таблица 31 – Сравнительная оценка времени удержания на вращающемся стрезне исследуемых групп, отобранных для режима «до физической нагрузки», на всех этапах исследования

Этап исследования	Группа	N	Mean, сек.	SD, сек.	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
Фон	Интактные	12	16,4	3,2	17,5 (14,0 – 18,5)	0,779 ¹¹
	Контроль	12	17,3	10,7	14,5 (9,0 – 24,5)	
2 недели	Интактные	12	15,8	3,6	16,0 (13,5 – 19,0)	0,009 ^{11*}
	Контроль	12	25,0	10,5	25,0 (16,0 – 32,5)	
4 недели	Интактные	12	16,2	3,5	13,0 (11,0 – 17,5)	0,005 ^{12**}
	Контроль	12	29,6	12,8	30,0 (18,5 – 37,0)	

Примечания: ¹ – показатель p-уровня значимости межгрупповых различий; ¹¹ – показатель p-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы ($p<0,05$); ¹² – значение p-уровня значимости с использованием U-критерия Манна-Уитни; ** – различия, полученные с использованием U-критерия Манна-Уитни, статистически значимы ($p<0,05$)

Оценка времени удержания на вращающемся стрезне в группах, у которых применялся режим введения фармакологических агентов «после физической нагрузки», показала аналогичные статистически значимые различия – среднее превышение показателя в интактной и контрольной группе на 2-й и 4-й неделях составило, соответственно, 82 % ($p=0,001$) и 136 % ($p<0,0001$) (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнительная оценка времени удержания на вращающемся стрезне исследуемых групп, отобранных для режима «До физической нагрузки», на всех этапах исследования

Этап исследования	Группа	N	Mean, сек.	SD, сек.	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
-------------------	--------	---	------------	----------	---------------	------------------------

Этап исследования	Группа	N	Mean, сек.	SD, сек.	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
Фон	Интактные	8	23,9	4,9	23,5 (21,0 – 28,0)	0,931
	Контроль	8	23,6	6,3	24,0 (21,5 – 27,5)	
2 недели	Интактные	8	18,4	6,6	19,5 (12,0 – 23,5)	0,001*
	Контроль	8	33,4	5,4	32,5 (30,0 – 35,0)	
4 недели	Интактные	8	16,8	6,2	14,0 (13,0 – 20,5)	< 0,0001*
	Контроль	8	39,6	5,9	38,5 (35,5 – 44,0)	

Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы (p<0,05)

Таким образом, можно говорить о том, что тренировочный процесс вносит свой вклад в повышение динамической выносливости лабораторных животных.

Анализ данных показал, что через 2 недели после начала введения препаратов статистически значимые различия в абсолютном приросте изучаемого показателя динамической физической работоспособности отмечены только после введения препарата ДМАЭ-сукцината (Таблица 33).

Таблица 33 – Сравнительная оценка абсолютного прироста показателя времени удержания на вращающемся стрелке в исследуемых группах при различных режимах введения

Препарат	Режим	N	Mean, сек.	SD, сек.	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
2 недели						
Контроль	До нагрузки	12	7,7	9,3	5,5 (0,5 – 12,5)	0,512 ¹¹
	После нагрузки	8	9,8	4,5	8,5 (7,0 – 14,0)	
ДМАЭ-L-малат	До нагрузки	12	-	-	7,5 (3,0 – 15,5)	0,624 ¹²
	После нагрузки	8	10,5	5,2	9,0 (7,0 – 15,0)	
ДМАЭ-кетоглутарат	До нагрузки	12	7,3	9,1	4,0 (1,5 – 16,5)	0,747 ¹¹
	После	8	6,0	7,1	8,0 (-1,0 – 12,0)	

	нагрузки					
ДМАЭ-сукцинат	До нагрузки	12	13,3	6,4	10,0 (9,0 – 18,5)	0,035 ^{11*}
	После нагрузки	8	6,8	6,2	6,0 (2,0 – 11,0)	
ДМАЭ-фумарат	До нагрузки	12	29,4	12,8	31,5 (20,0 – 41,0)	0,191 ¹¹
	После нагрузки	8	16,1	11,9	20,0 (9,0 – 24,5)	
4 недели						
Контроль	До нагрузки	12	12,3	13,5	9,5 (-1,0 – 24,5)	0,399 ¹¹
	После нагрузки	8	16,0	5,4	15,5 (11,0 – 20,0)	
ДМАЭ-L-малат	До нагрузки	12	31,0	14,3	31,5 (23,5 – 39,0)	0,474 ¹¹
	После нагрузки	8	27,0	10,1	25,5 (19,0 – 35,0)	
ДМАЭ-кетоглутарат	До нагрузки	12	29,2	9,0	29,5 (23,0 – 37,5)	0,002 ^{11*}
	После нагрузки	8	14,5	8,0	11,5 (8,5 – 20,0)	
ДМАЭ-сукцинат	До нагрузки	12	29,4	12,8	31,5 (20,0 – 41,0)	0,031 ^{11*}
	После нагрузки	8	16,1	11,9	20,0 (9,0 – 24,5)	
ДМАЭ-фумарат	До нагрузки	12	21,5	25,7	19,5 (7,5 – 31,5)	0,426 ¹¹
	После нагрузки	8	29,6	13,8	32,0 (23,0 – 38,5)	
<p>Примечания: ¹ – показатель р-уровня значимости межгрупповых различий; ¹¹ – показатель р-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы (p<0,05); ¹² – значение р-уровня значимости с использованием U-критерия Манна-Уитни; ** – различия, полученные с использованием U-критерия Манна-Уитни, статистически значимы (p<0,05)</p>						

В режиме «после физической нагрузки» уровень показателя был статистически значимо (p=0,035) на 49 % ниже, чем в режиме «до физической нагрузки» (Рисунок 9, где столбец – медиана, размах – интерквартильный размах).

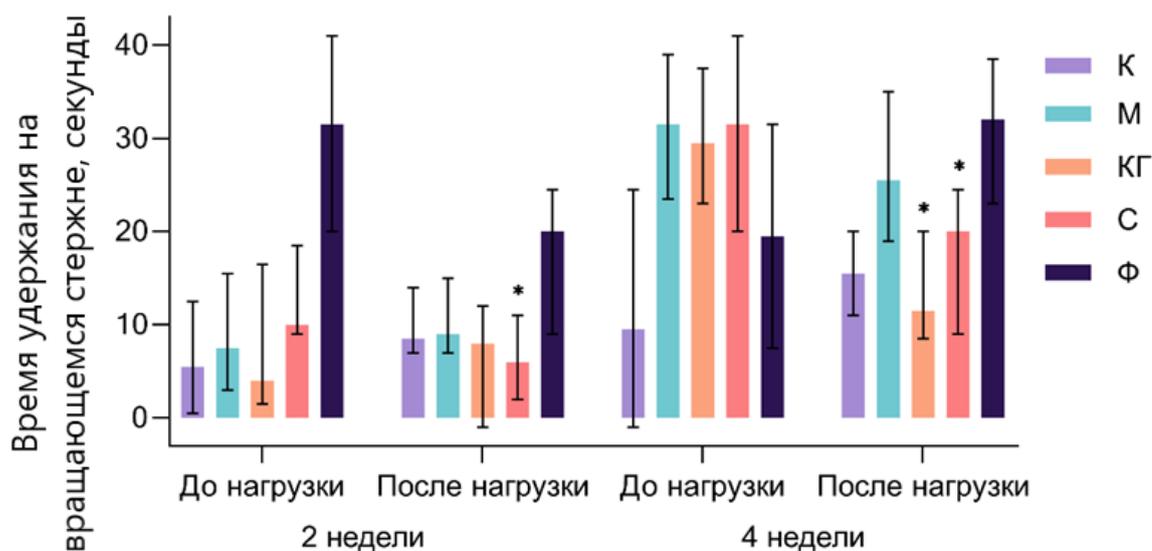


Рисунок 9 – Абсолютный прирост времени удержания на вращающемся стрежне (сек.), где К – контроль, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; * – статистически значимое отличие от результатов соответствующей группы в режиме введения «до нагрузки», $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни

Через 4 недели после начала эксперимента статистически значимые различия между режимами введения отмечены для большей части исследуемых препаратов. Установлено, что после введения ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината в режиме «после физической нагрузки» уровень показателя был статистически значимо ниже на 50 % ($p=0,002$) и 45 % ($p=0,035$), соответственно, чем при режиме «до физической нагрузки». Аналогичное соотношение (превышение значений до нагрузки уровнями после нагрузки), но не достигшее уровня статической значимости отмечено после введения ДМАЭ-L-малата, обратное – для ДМАЭ-фумарата.

Статистически значимые различия в показателях динамической выносливости между группами при разных режимах введения препаратов (до или после «тренировочного процесса») были выявлены только через 4 недели тренировок.

У всех исследуемых групп произошло увеличение времени удержания на вращающемся стержне. При этом у группы животных, получавшей ДМАЭ-L-малат перед тренировкой, уровень исследуемого показателя был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, в среднем на 61%.

В режиме введения препаратов после физической нагрузки к 4-й неделе у животных, получавших этилтиобензимидазол, ДМАЭ-L-малат или ДМАЭ-фумарат, время удержания на вращающемся стержне было статистически значимо выше, чем в контрольной группе в среднем на 30-40% (на 48 %, 34% и 33 % соответственно).

На основе сравнения показателей абсолютного прироста уровня динамической выносливости относительно фонового уровня выявлено, что наилучшие результаты показали группы животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат в режиме введения «до физической нагрузки».

3.4 Масса тела

3.4.1 Прирост массы тела при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки»

Статистически значимые ($p=0,027$) различия между исследуемыми группами в режиме «до физической нагрузки» по показателю прирост массы тела с использованием дисперсионного анализа были выявлены только через 4 недели «тренировок» (Таблица 34).

Таблица 34 – Сравнительная оценка абсолютного прироста массы тела у животных исследуемых групп в режиме «до физической нагрузки» на всех этапах исследования

Этап исследования	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм	SD, грамм		

Этап исследования	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм	SD, грамм		
1 неделя	Контроль	12	4,04	1,32	0,788	–
	Этилтиобензимидазол	12	3,25	0,66		–
	ДМАЭ-L-малат	12	4,38	1,59		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	4,54	3,93		–
	ДМАЭ-сукцинат	12	3,75	3,31		–
	ДМАЭ-фумарат	12	3,58	2,22		–
2 неделя	Контроль	12	6,50	2,14	0,112	–
	Этилтиобензимидазол	12	7,00	1,48		–
	ДМАЭ-L-малат	12	7,63	2,41		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	8,08	3,89		–
	ДМАЭ-сукцинат	12	8,29	3,97		–
	ДМАЭ-фумарат	12	5,33	1,99		–
3 неделя	Контроль	12	9,33	2,33	0,098	–
	Этилтиобензимидазол	12	9,33	1,76		–
	ДМАЭ-L-малат	12	10,98	2,97		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	11,92	4,04		–
	ДМАЭ-сукцинат	12	11,88	3,99		–
	ДМАЭ-фумарат	12	9,58	2,70		–
4 неделя	Контроль	12	11,88	2,32	0,027*	–
	Этилтиобензимидазол	12	13,13	1,52		0,750
	ДМАЭ-L-малат	12	13,21	3,19		0,702
	ДМАЭ-кетоглутарат	12	15,38	2,93		0,022**
	ДМАЭ-сукцинат	12	14,88	3,68		0,062
	ДМАЭ-фумарат	12	12,21	3,51		0,999

Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости в дисперсионном анализе; * – различия, полученные с использованием дисперсионного анализа, статистически значимы ($p < 0,05$); ² – значение p-уровня значимости при сравнении с использованием критерия Даннета (апостериорное сравнение с контрольной группой); ** – различия, полученные с использованием критерия Даннета, статистически значимы ($p < 0,05$)

P-уровни апостериорных сравнений с использованием теста Тьюки после введения исследуемых препаратов (Таблица 35) были выше уровня значимости ($p < 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии существенных различий между исследуемыми препаратами по абсолютному приросту массы тела в режиме «до физической нагрузки».

Таблица 35 – Квадратичная матрица апостериорных сравнений исследуемых соединений в режиме применения «до физической нагрузки» через 4 недели тренировок с использованием теста Тьюки

Препарат	Этилтиобензи мидазол	ДМАЭ- L-малат	ДМАЭ- кетоглутарат	ДМАЭ- сукцина т	ДМАЭ- фумарат
Этилтиобенз имидазол	–	0,983	0,132	0,066	0,862
ДМАЭ-L- малат	0,983	–	0,221	0,184	1,000
ДМАЭ- кетоглутарат	0,132	0,221	–	0,931	0,155
ДМАЭ- сукцинат	0,066	0,184	0,931	–	0,111
ДМАЭ- фумарат	0,862	1,000	0,155	0,111	–

Также была произведена оценка прироста массы тела животных при введении препаратов в режиме «до физической нагрузки» в динамике парных данных «2 недели-фон», «4 недели-фон», «4 недели-2 недели» в том числе в сравнении с группой интактных животных.

При анализе различий между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана (пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$) установлено, что через 2 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя массы тела в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» во всех группах животных. На

фоне введения ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 36).

Таблица 36 – Описательная статистика массы тела в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» в динамике через 2 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	4,75±1,88	3,56; 5,94	4,25 (3,5 – 5,25)
Контроль	6,5±2,14	5,14; 7,86	6 (5,25 – 7,5)
Этилтиобензимидазол	7±1,48	6,06; 7,94	7 (6 – 8,25)
ДМАЭ-L-малат	7,63±2,41	6,09; 9,16	6,75 (6 – 9,25)
ДМАЭ-кетоглутарат	8,08±3,89	5,61; 10,55	7,25 (6,25 – 11,25)
ДМАЭ-сукцинат	8,29±3,97	5,77; 10,81	8,5 (5,25 – 10)
ДМАЭ-фумарат	5,33±1,99	4,07; 6,6	5,75 (4,25 – 6,25)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя массы тела в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» во всех группах животных. На фоне введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 37).

Таблица 37 – Описательная статистика массы тела в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	8,96±2,06	7,65; 10,27	8,75 (8 – 10,25)
Контроль	11,88±2,32	10,4; 13,35	11,75 (10,5 – 13,5)
Этилтиобензимидазол	13,13±1,52	12,16; 14,09	13 (11,75 – 14,25)
ДМАЭ-L-малат	13,21±3,19	11,18; 15,24	13 (11 – 15,5)
ДМАЭ-кетоглутарат	15,38±2,93	13,51; 17,24	14,5 (13,25 – 18)
ДМАЭ-сукцинат	14,88±3,68	12,54; 17,21	14,75 (12,25 – 17,75)

ДМАЭ-фумарат	12,21±3,51	9,98; 14,44	12,25 (9,75 – 14)
--------------	------------	-------------	-------------------

Выявлено, что через 4 недели по сравнению с результатами через 2 недели в среднем отмечается положительная динамика показателя массы тела в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» во всех группах животных. На фоне введения ДМАЭ-кетоглутарата, ДМАЭ-сукцината и ДМАЭ-фумарата отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 38).

Таблица 38 – Описательная статистика массы тела в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно показателей через 2 недели

Группа	Mean±SD, грамм	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	4,21±1,16	3,47; 4,94	4,25 (3,25 – 5)
Контроль	5,38±1,37	4,51; 6,24	5 (4,5 – 6,25)
Этилтиобензимидазол	6,13±1,97	4,88; 7,37	6 (4,75 – 7,5)
ДМАЭ-L-малат	5,58±2,21	4,18; 6,99	4,75 (4 – 6,75)
ДМАЭ-кетоглутарат	7,29±2,12	5,95; 8,64	6,75 (5,75 – 9)
ДМАЭ-сукцинат	6,58±1,69	5,51; 7,66	6,25 (5,5 – 7,75)
ДМАЭ-фумарат	6,88±3,5	4,65; 9,1	7,25 (5 – 8,25)

Таким образом, только после введения ДМАЭ-кетоглутарата масса тела животных на 4-й неделе была статистически значимо выше ($p=0,022$) на 29%, чем в контрольной группе. Введение остальных соединений также способствовало приросту массы тела, однако уровень различий с группой контроль был статистически не значим (Рисунок 10, где столбец – среднее арифметическое, размах – стандартное отклонение).

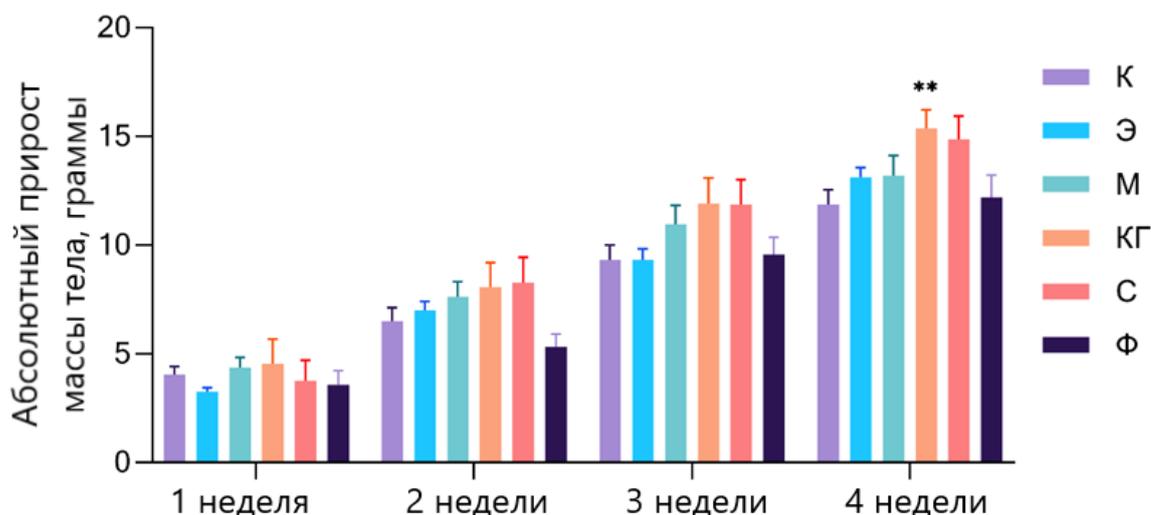


Рисунок 10 – Абсолютный прирост массы тела животных исследуемых групп в режиме «до физической нагрузки» (граммы), где К – контроль, Э – этилтиобензимидазол, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; ** – статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$, критерий Даннета

3.4.2 Прирост массы тела при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки»

В режиме «после физической нагрузки» статистически значимых различий с использованием дисперсионного анализа между всеми группами на все сроки исследования по абсолютному приросту массы тела установлено не было (Таблица 39).

Таблица 39 – Сравнительная оценка абсолютного прироста массы тела у животных исследуемых групп в режиме «после физической нагрузки» на всех этапах исследования

	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм	SD, грамм		
1 неделя	Контроль	8	4,00	1,41	0,603	—

	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм	SD, грамм		
	Этилтиобензимидазол	8	3,88	0,64		–
	ДМАЭ-L-малат	8	4,31	1,03		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	3,44	0,73		–
	ДМАЭ-сукцинат	8	3,69	0,70		–
	ДМАЭ-фумарат	8	3,69	1,22		–
	Контроль	8	7,38	0,99		–
2 неделя	Этилтиобензимидазол	8	8,38	1,19	0,827	–
	ДМАЭ-L-малат	8	7,25	2,09		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	7,88	2,20		–
	ДМАЭ-сукцинат	8	7,38	2,67		–
	ДМАЭ-фумарат	8	7,31	1,83		–
	Контроль	8	8,81	0,80		–
3 неделя	Этилтиобензимидазол	8	9,81	1,41	0,654	–
	ДМАЭ-L-малат	8	8,56	2,16		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	8,31	2,70		–
	ДМАЭ-сукцинат	8	9,50	3,12		–
	ДМАЭ-фумарат	8	9,69	2,17		–
	Контроль	8	12,00	2,10		–
4 неделя	Этилтиобензимидазол	8	12,94	1,88	0,957	–
	ДМАЭ-L-малат	8	11,69	2,66		–
	ДМАЭ-кетоглутарат	8	12,13	3,30		–
	ДМАЭ-сукцинат	8	12,50	2,87		–
	ДМАЭ-фумарат	8	12,38	3,01		–
	Контроль	8	12,00	2,10		–

Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости в дисперсионном анализе; ² – значение p-уровня значимости при сравнении с использованием критерия Даннета (апостериорное сравнение с контрольной группой)

Также была произведена оценка прироста массы тела животных при введении препаратов в режиме «после физической нагрузки» в динамике парных

данных «2 недели-фон», «4 недели-фон», «4 недели-2 недели» в том числе в сравнении с группой интактных животных.

При анализе различий между группами с использованием непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана (пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$) установлено, что через 2 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя массы тела в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» во всех группах животных.

На фоне введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 40).

Таблица 40 – Описательная статистика массы тела в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» в динамике через 2 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	4,19±0,96	3,38; 4,99	4,5 (3,5 – 5)
Контроль	7,38±0,99	6,55; 8,2	7,75 (6,75 – 8)
Этилтиобензимидазол	8,38±1,19	7,38; 9,37	9 (7,25 – 9,25)
ДМАЭ-L-малат	7,25±2,09	5,5; 9	6,5 (6 – 9)
ДМАЭ-кетоглутарат	7,88±2,2	6,04; 9,71	7,75 (6,75 – 8,25)
ДМАЭ-сукцинат	7,38±2,67	5,14; 9,61	8,25 (6 – 9)
ДМАЭ-фумарат	7,31±1,83	5,78; 8,84	6,5 (6 – 8,75)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с исходными результатами в среднем отмечается положительная динамика показателя массы тела в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» во всех группах животных. На фоне введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-сукцината и ДМАЭ-фумарата отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между группами статистически незначимы (Таблица 41).

Таблица 41 – Описательная статистика массы тела в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно фоновых показателей

Группа	Mean±SD, грамм	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	7,5±1,2	6,5; 8,5	7,5 (6,75 – 8,5)
Контроль	12±2,1	10,24; 13,76	12 (10,75 – 13,25)
Этилтиобензимидазол	12,94±1,88	11,37; 14,51	13 (11,5 – 13,75)
ДМАЭ-L-малат	11,69±2,66	9,47; 13,91	11,75 (10 – 13,5)
ДМАЭ-кетоглутарат	12,13±3,3	9,36; 14,89	11,75 (10 – 12,5)
ДМАЭ-сукцинат	12,5±2,87	10,1; 14,9	13,5 (10,75 – 14,5)
ДМАЭ-фумарат	12,38±3,01	9,86; 14,89	13 (10 – 14,5)

Установлено, что через 4 недели по сравнению с результатами через 2 недели в среднем отмечается положительная динамика показателя массы тела в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» во всех группах животных. На фоне введения ДМАЭ-сукцината отмечается более выраженная динамика по сравнению с интактной группой. Различия между остальными группами статистически незначимы (Таблица 42).

Таблица 42 – Описательная статистика массы тела в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» в динамике через 4 недели относительно показателей через 2 недели

Группа	Mean±SD, грамм	95% ДИ	Медиана (ИКР)
Интактные	3,31±0,65	2,77; 3,86	3,5 (3 – 3,75)
Контроль	4,63±2,56	2,48; 6,77	4,5 (3 – 5,25)
Этилтиобензимидазол	4,56±1,64	3,2; 5,93	4,5 (3,75 – 5,25)
ДМАЭ-L-малат	4,44±0,9	3,68; 5,19	4,5 (3,75 – 5,25)
ДМАЭ-кетоглутарат	4,25±1,81	2,73; 5,77	4,25 (4 – 5)
ДМАЭ-сукцинат	5,13±0,83	4,43; 5,82	5,25 (4,75 – 5,75)
ДМАЭ-фумарат	5,06±1,82	3,54; 6,59	5 (4 – 6,5)

3.4.3 Сравнительный анализ прироста массы тела при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки»

Влияние «тренировок» на массу тела мышц оценивали по показателю абсолютного её прироста по сравнению с фоновым уровнем на 1-й, 2-й, 3-й, и 4-й неделях эксперимента.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что прирост массы тела мышц, отобранных для режима «до физической нагрузки», в контрольной группе был статистически значимо больше, чем в интактной группе, начиная с 1-й недели тренировок (Таблица 43).

Таблица 43 – Сравнительная оценка абсолютного прироста массы тела мышц исследуемых групп, отобранных для режима «до физической нагрузки», на всех этапах исследования

Этап исследования	Группа	N	Mean, грамм	SD, грамм	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
1 неделя	Интактные	12	2,17	1,30	2,00 (1,25 – 2,75)	0,002*
	Контроль	12	4,04	1,32	4,00 (3,50 – 4,75)	
2 недели	Интактные	12	4,75	1,88	4,25 (3,50 – 5,25)	0,045*
	Контроль	12	6,50	2,14	6,00 (5,25 – 7,50)	
3 недели	Интактные	12	6,63	1,90	6,25 (5,75 – 7,75)	0,005*
	Контроль	12	9,33	2,33	9,00 (7,50 – 10,75)	
4 недели	Интактные	12	8,96	2,06	8,75 (8,00 – 10,25)	0,004*
	Контроль	12	11,88	2,32	11,75 (10,50 – 13,50)	

Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы (p<0,05).

В среднем, прирост массы тела в контрольной группе превышал аналогичный показатель в интактной группе на 1-4-й неделях, соответственно, на 86 % (p=0,002), 39 % (p=0,045), 41 % (p=0,005) и 33 % (p=0,004).

Аналогичный уровень отклонений в группах, отобранных для режима «после физической нагрузки», на 1-4-й неделях исследования составил, соответственно, 125 % ($p=0,005$), 76 % ($p<0,0001$), 37 % ($p<0,0001$) и 60 % ($p<0,0001$) (Таблица 44).

Таблица 44 – Сравнительная оценка абсолютного прироста массы тела мышечной у исследуемых групп, отобранных для режима «после физической нагрузки», на всех этапах исследования

Этап исследования	Группа	N	Mean, грамм	SD, грамм	Медиана (ИКР)	p-уровень ¹
1 неделя	Интактные	8	-	-	2,00 (1,50 – 2,00)	0,005 ^{12**}
	Контроль	8	4,00	1,41	4,50 (2,75 – 4,75)	
2 недели	Интактные	8	4,19	0,96	4,50 (3,50 – 5,00)	<
	Контроль	8	7,38	0,99	7,75 (6,75 – 8,00)	0,0001 ^{11**}
3 недели	Интактные	8	6,00	1,00	6,00 (5,25 – 6,75)	<
	Контроль	8	8,81	0,80	9,00 (8,25 – 9,25)	0,0001 ^{11**}
4 недели	Интактные	8	7,50	1,20	7,50 (6,75 – 8,50)	<
	Контроль	8	12,00	2,10	12,00 (10,75 – 13,25)	0,0001 ^{11**}

Примечания: ¹ – значение p-уровня значимости межгрупповых различий; ¹¹ – значение p-уровня значимости с использованием t-критерия Стьюдента; * – различия, полученные с использованием t-критерия Стьюдента, статистически значимы ($p<0,05$); ¹² – значение p-уровня значимости с использованием U-критерия Манна-Уитни; ** – различия, полученные с использованием U-критерия Манна-Уитни, статистически значимы ($p<0,05$)

Влияние тренировок на массы тела мышечной оценивали по показателю абсолютного прироста по сравнению с фоновым уровнем на 1-й, 2-й, 3-й, и 4-й неделях эксперимента. Установлено, что прирост массы тела мышечной в контрольной группе был статистически значимо выше, чем у интактной группы, начиная с первой недели тренировок (Рисунок 11, где столбец – медиана, размах – интерквартильный размах).

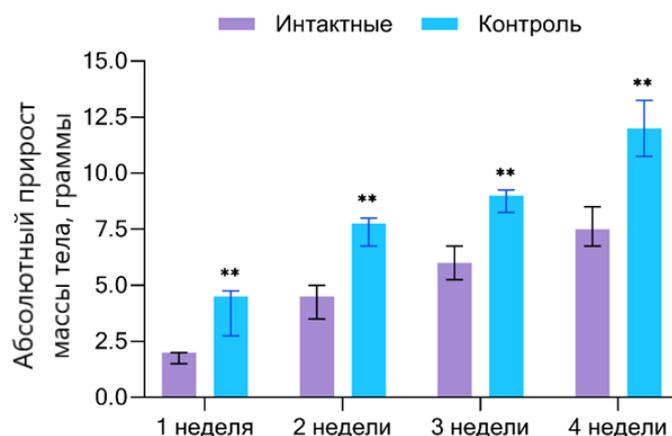


Рисунок 11 – Абсолютный прирост массы тела животных в интактной и контрольной группах (граммы), где ** – статистически значимое отличие от интактной группы, $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни

Таким образом, было подтверждено, что тренирующие нагрузки вносят вклад в повышение физической работоспособности и изменение массы тела животных.

При этом, по приросту массы тела, статистически значимые различия между исследуемыми группами при введении препаратов «до физической нагрузки» были выявлены только на 4-й неделе для группы животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат.

В режиме введения «после физической нагрузки» статистически значимых различий между всеми группами на всех контрольных точках установлено не было. Таким образом, существенного вклада в изменение массы тела животных препараты не вносят.

3.5 Двигательная и исследовательская активность в тесте «открытое поле» при курсовом введении исследуемых соединений

Первичное помещение животного в открытое поле вызывает поведенческий ответ, который во многом определен повышением уровня тревожности, именно поэтому изучение поведения при первом предъявлении открытого поля

рассматривается как инструмент для изучения специфической анксиолитической активности фармакологических препаратов [Choleris E. et al., 2001].

При первом помещении мышей в открытое поле после 2-х недельной тренировки на беговой дорожке не наблюдалось существенных изменений в двигательной активности животных, а также снижения/увеличения времени нахождения в центре площадки по сравнению с периферией (Таблица 45). Следовательно, препараты не оказывают влияния на компонент тревожности животных.

Таблица 45 – Влияние исследуемых соединений на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активности животных в «открытом поле» при введении препаратов «до физической нагрузки», $M \pm m$ (количество актов)

Экспериментальная группа животных (N = 10)	Наблюдение	Горизонтальные перемещения, количество актов	Стойки, количество актов	Заглядывания, количество актов	Общая двигательная активность*, количество актов
Контроль	Первичное	444,0±37,6	9,5±1,7	8,6±1,4	543,1±44,6
	Повторное	389,2±40,1	4,1±0,9	4,0±0,7	467,7±44,0
ДМАЭ-L-малат	Первичное	467,2±54,7	7,5±1,5	7,7±2,1	569,8±63,8
	Повторное	304,4±47,3	2,1±0,8	2,5±0,6	381,6±55,7
ДМАЭ-кетоглутарат	Первичное	464,4±42,0	6,1±1,4	8,9±1,4	566,1±47,9
	Повторное	276,9±46,9	2,3±0,9	1,9±0,6	349,0±55,1
ДМАЭ-сукцинат	Первичное	440,4±38,7	6,8±2,0	7,0±1,2	540,2±41,1
	Повторное	320,2±41,9	3,2±1,2	2,3±0,6	397,0±48,2
ДМАЭ-фумарат	Первичное	409,3±44,5	7,5±2,3	5,4±1,4	521,0±50,6
	Повторное	163,9±50,9	1,1±0,7*	1,3±0,4*	215,7±58,9
Этилтиобензи-мидазол	Первичное	460,7±25,4	7,0±1,7	7,1±1,1	564,9±31,1
	Повторное	416,0±76,5	3,7±1,1	4,4±1,3	500,7±86,4

Примечание –*– Общая двигательная активность складывается из двигательной активности в центре поля, двигательной активности на периферии поля и количества стоек

Двигательная активность (горизонтальная, вертикальная) и норковый рефлекс (заглядывания) в совокупности определяют состояние активно-поискового компонента поведения и отражают ориентировочно-исследовательскую активность, а уровень дефекаций и груминг – пассивно-оборонительную.

В режиме введения препаратов «до физической нагрузки» при первом помещении в открытое поле в экспериментальных группах ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-кетоглутарат не наблюдалось изменений в поведении. В группе ДМАЭ-фумарат появилась тенденция к снижению двигательной активности у животных группы в среднем на 10%, произошло уменьшение количества стоек (на 20%) и заглядываний (на 40%). Согласно П.В. Симонову [Симонов П. В., 1987], полученные нами результаты в группе ДМАЭ-фумарат свидетельствуют об угнетении активно-поисковой составляющей поведения у животных, что может быть связано с обычным утомлением.

При повторном помещении животных в открытое поле через 2 недели наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности. Изменения в поведении животных свидетельствуют о проявлении феномена «неассоциативного обучения» и носят физиологический характер [Зорина З.А. и др., 2001]. Данное явление заключается в естественном ослаблении реакции животного на внешние факторы (раздражители) при их повторном предъявлении в том случае, если они не грозят организму существенными отрицательными последствиям – в данном случае при повторном помещении в уже знакомую обстановку открытого поля. При повторном помещении животных в открытое поле наблюдалось снижение двигательной активности: в контрольной группе в среднем на 15-20%, в группах ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-L-малат в среднем на 30-35%, ДМАЭ-кетоглутарат на 40%, ДМАЭ-фумарат на 60%.

Компонент исследовательской активности (стойки, заглядывания в норки) снижался в группе контроля на 50%. Столь выраженное угнетение исследовательского компонента активности, по сравнению с двигательной, в контрольной группе говорит о том, что происходит угасание ориентировочно-

исследовательского поведения, исчезает эффект «новизны», что может рассматриваться как примитивная форма обучения. В группах, получавших ДМАЭ-сукцинат, в среднем показатель снижался на 60%, ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-L-малат – на 70%, ДМАЭ-фумарат – на 80%. Таким образом, можно заключить, что полученные нами результаты в экспериментальных группах свидетельствуют об угнетении активно-поисковой составляющей поведения у животных, что может быть связано с нарастающим утомлением к 4 неделе тренировок.

Из литературных источников известно, что частое и короткое по времени «умывание» является тревожным грумингом, а высокий уровень дефекации дополнительно указывает на тревожность животного, его беспокойство и страх [Медик В.А. и др., 2000]. По мнению Маркеля [Маркель А.Л., 1981], уровень дефекаций напрямую отображает соотношение процессов возбуждения и торможения в вегетативной нервной системе. Частота дефекаций и груминга не менялся во всех экспериментальных группах, как при первом, так и при повторном помещении животных в открытое поле. Таким образом, это ещё раз подтверждает, что препараты не влияют на уровень тревожности животных и вегетативную нервную систему.

Вводимый препарат сравнения (этилтиобензимидазол) не оказывал воздействия на животных при первичном помещении в открытое поле, вызывая лишь незначительное снижение активно-поискового компонента поведения (на 10-15%) при повторном помещении. Данное наблюдение может говорить об отсутствии влияния препарата на тревожность животных и отсутствие утомления на фоне тренировок на беговой дорожке.

В режиме введения препаратов «после физической нагрузки» получены аналогичные результаты. При проведении двухфакторного анализа данных открытого поля показано, что фактор «тренировка» и/или «режим введения препарата» (до или после «тренировки») не оказывает влияния на его показатели, такие как горизонтальные перемещения, среднее пройденное расстояние, средняя скорость, двигательная активность в центре поля, двигательная активность на

периферии поля, стойки, заглядывания, груминг, сумма дефекаций и уринаций, общая двигательная активность.

Двухфакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий для факторов «вклад препарата», «вклад тренировки», «вклад помещения в открытое поле». Таким образом, можно сделать выводы, что:

1. При первом помещении мышей в открытое поле во всех группах не наблюдалось существенных изменений в двигательной активности животных, а также во времени нахождения в центре площадки по сравнению с периферией, то есть препараты не оказывают влияния на компонент тревожности животных.

2. При повторном помещении животных в открытое поле через 2 недели наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности. Изменения в поведении животных свидетельствуют о проявлении феномена «неассоциативного обучения» и носят физиологический характер.

3. Уровень дефекаций и груминга не менялся во всех экспериментальных группах, как при первом, так и при повторном помещении животных в открытое поле. Таким образом, это ещё раз подтверждает, что препараты не влияют на уровень тревожности животных и вегетативную нервную систему.

4. При проведении двухфакторного анализа данных открытого поля показано, что тренировочный процесс и/или введение препаратов в режиме «до» или «после тренировочного процесса» не оказывает влияния на его показатели, такие как горизонтальные перемещения, стойки, заглядывания и общую двигательную активность.

5. Исследуемые препараты не оказывают влияния на двигательную и поисково-исследовательскую активность, а также не влияют на общий уровень тревожности животных.

3.6 Когнитивные функции в тесте «закрытый крестообразный лабиринт» при курсовом введении исследуемых соединений

Эксперименты по изучению влияния интермедиатов диметиламиноэтанола на когнитивные функции мышей проведены с помощью теста «закрытый

крестообразный лабиринт» (ЗКЛ). Тест ЗКЛ является неинвазивным и основан на врождённой способности каждого животного к различной степени эффективности исследовательского поведения в незнакомой обстановке, что исключает элемент обучаемости.

Этот лабиринт является для животных более комфортной и менее «пугающей» средой, что позволяет более полно оценить их исследовательское поведение. При его обследовании часть времени мыши обычно проводят в центральном отсеке, а часть – в его рукавах. ЗКЛ позволяет более полно и детально регистрировать поведение животных [Бахтиярова Ш.К., 2017]: при этом представляется возможность оценивать состояние поисковой и исследовательской активности (количество посещённых тупиков, количество вертикальных стоек); уровень мотивации, или скорость принятия решения (латентный период выхода с центральной площадки); способность к пространственной ориентации (время полного обхода лабиринта или длина первого цикла патрулирования лабиринта); эмоциональность (число дефекаций как вегетативная активность, частота и время груминга) отражает определенное функциональное состояние высшей нервной деятельности животных в условиях умеренного стресса.

Также латентный период выхода с центральной площадки, начала исследования лабиринта может быть интерпретирован как показатель отражающий уровень тревожности животных в новой обстановке, может рассматриваться как показатель баланса между любопытством и тревогой животного в новой обстановке. Изменение данного параметра позволяет использовать его в качестве индикатора уровня тревожности, для доказательства наличия или отсутствия у исследуемого вещества анксиолитического эффекта [Васильева Е.В., 2012]. Чем меньше латентный период нахождения в центральной площадке, тем выше тревожность животного. Количество дефекаций во время пребывания в лабиринте может быть дополнительно использовано в оценке уровня тревожности [Ковалёв Г.И., 2019]. Усиление эпизодов груминга, по мнению многих исследователей, также является показателем более сильно выраженной тревожности [Голибродо В.А., 2014].

Длина первого цикла патрулирования (т.е. посещения всех его четырех отсеков хотя бы один раз), исчисляется числом заходов в тупики; чем эффективнее пространственная ориентация, тем меньше число визитов, затраченное на первый полный обход лабиринта; данный показатель отражает эффективность пространственной ориентации и рассматривается как один из видов когнитивной деятельности, не связанной с собственно двигательной активностью и не требующей предварительного обучения [Ковалёв Г.И., 2019, 2020].

Анализ параметров ЗКЛ позволяет оценить степень эффективности исследовательского поведения, в частности, число циклов патрулирования, которое количественно отражает уровень ноотропной активности используемых веществ: чем больше циклов патрулирования, тем более систематично и более эффективно исследование лабиринта животным [Ганьшина Т.С., 2020].

Количество посещённых тупиков и количество вертикальных стоек – расценивается как общий уровень двигательной и поисковой активности, а также характеризует интенсивность обследования новой среды и может использоваться для оценки психостимулирующего или седативного эффекта веществ [Шевчук М.К., 2005; Васильева Е.В., 2012].

Время, прошедшее до завершения животным 13 заходов в тупики (сек.), отражает уровень двигательной активности животного по мнению одних авторов [Ковалёв Г.И., 2019] и служит коррелятом исследовательской активности в тесте открытого поля [Шевчук М.К., 2005]. Чем больше затраченное время на посещение 13 тупиков, тем выше активность животного.

Также ЗКЛ позволяет оценить ряд показателей связанные с процессами памяти и стереотипного поведения [Иоффе М.Е., 2004; Шевчук М.К., 2005]: количество возвратов в тупик, посещённый при предыдущем визите – показатель ошибок краткосрочной памяти; количество диаметральных переходов из тупика в тупик через центральный отсек лабиринта – показатель степени нарушения навигационного научения и пространственной памяти; поочерёдное посещение 2-х из 4-х тупиков интерпретируется как поведенческая стереотипия

(повторяющиеся, неизменные и лишённые очевидной функции поведенческие регулярные движения); количество левых и правых поворотов при переходе из тупика в тупик через центральный отсек лабиринта – отражает степень асимметрии локомоции (предпочтение правой или левой стороны при передвижении, связана с работой определённого полушария).

3.6.1 Когнитивные функции животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «до физической нагрузки»

При первом помещении мышей в ЗКЛ латентный период выхода контрольной группы не отличался от группы интактных нетренированных животных.

Латентный период выхода с центральной площадки у всех групп животных получавших интермедиаты цикла трикарбоновых кислот в режиме введения веществ до физической нагрузки, а также этилтиобензимидазол по сравнению с контрольной и интактной группами животных был выше, в среднем в 1,5 раза (Таблица 46). Это может говорить о наличии у интермедиатов цикла трикарбоновых кислот с диметиламиноэтанолом слабого анксиолитического действия при применении в режиме до физической нагрузки.

Таблица 46 – Изменение поведенческих показателей у мышей в закрытом крестообразном лабиринте в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» (Mean±SD, сек.)

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Латентный период выхода с центральной площадки, сек	Дефекация, кол-во актов	Грумминг, кол-во актов	Посещение тупиков, кол-во актов	Стойки, кол-во актов
Интактные	6,1±0,5	1,5±0,2	2,8±0,3	17,8±1,1	15,5±1,3
Контроль	6,3±0,6	1,3±0,2	2,8±0,4	16,7±0,9	15,8±1,1
Этилтиоб	9,4±0,4*/**	0,4±0,1*/**	2,3±0,4	16,2±1,1	15,3±1,1

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Латентный период выхода с центральной площадки, сек	Дефекация, кол-во актов	Груминг, кол-во актов	Посещение тупиков, кол-во актов	Стойки, кол-во актов
энзимидазол					
ДМАЭ-кетоглутарат	9,3±0,6*/**	0,3±0,1*/**	2,1±0,4	15,4±0,9	15,7±1,0
ДМАЭ-L-малат	9,3±0,8*/**	0,4±0,2*/**	2,0±0,3	16,2±1,1	15,4±1,6
ДМАЭ-сукцинат	9,5±0,9*/**	0,4±0,2*/**	2,3±0,3	15,8±0,6	15,7±1,2
ДМАЭ-фумарат	9,5±0,8*/**	0,3±0,1*/**	2,1±0,3	17,1±1,1	14,7±1,1
Примечания: * – статистически значимые отличия по сравнению с интактной группой (p < 0,05, U-критерий Манна-Уитни); ** – по сравнению с контрольной группой (p < 0,05, U-критерий Манна-Уитни); *** – по сравнению с группой сравнения (p < 0,05, U-критерий Манна-Уитни).					

Также в закрытом крестообразном лабиринте было показано снижение числа дефекаций (на 60-70%) и актов груминга (на 20-30%) в экспериментальных группах по сравнению с группами – интактной и контроля, что также может дополнительно говорить о снижении тревожности в группах животных, получавших интермедиаты цикла трикарбоновых кислот в режиме введения веществ до физической нагрузки, а также в группе сравнения (этилтиобензимидазола). При этом показатели числа дефекаций и актов груминга не изменялись в контрольной группе животных по сравнению с группой интактных.

В контрольной группе животных при проведении эксперимента не наблюдалось изменения количества посещённых тупиков и стоек по сравнению с группой интактных животных.

Анализ различий между группами выполнен с использованием непараметрического дисперсионного теста Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

При сравнительном анализе латентного периода выхода с центральной площадки обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами (общее $p = 0,0001$). Установлено, что в интактной группе результаты статистически значимо ниже, чем во всех других группах, в том числе ниже, чем в контрольной группе. В свою очередь, в контрольной группе результаты также ниже, чем в группе этилтиобензимидазола ($p = 0,030$), при этом с остальными исследуемыми группами значимых различий не наблюдается. Результаты в группах, получавших этилтиобензимидазол, ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-фумарат, полностью сопоставимы и не различаются между собой ($p = 1$ во всех случаях).

Проведен сравнительный анализ числа актов дефекации. Наблюдаются статистически значимые различия между группами исследования (общее $p = 0,0001$). Таким образом, результаты в интактной группе оказываются статистически значимо ниже, чем в группах ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-фумарат ($p < 0,05$). Также наблюдается разница с группами ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-сукцинат на пороговом уровне значимости ($p = 0,05$). В свою очередь, результаты контрольной группы значимо не отличаются от других групп исследования ($p > 0,05$). Результаты во всех группах, кроме контроля и интактных животных полностью сопоставимы и не различаются между собой ($p = 1$ во всех случаях).

При сравнительном анализе числа актов груминга в группах исследования не выявлено статистически значимых различий (общее $p = 0,507$; $p = 1$ во всех случаях). Следовательно, число актов груминга не зависит от введённого препарата. При сравнительном анализе числа посещённых тупиков в группах исследования не выявлено статистически значимых различий (общее $p = 0,614$; $p = 1$ во всех случаях). Следовательно, число посещённых тупиков не зависит от введённого препарата. При сравнительном анализе числа стоек в группах

исследования не выявлено статистически значимых различий (общее $p=0,639$; $p=1$ во всех случаях). Следовательно, число стоек не зависит от введённого препарата.

При проведении эксперимента также не наблюдалось изменения количества посещённых тупиков и стоек во всех группах животных, получавших ДМАЭ с интермедиатами цикла Кребса, и группе, которой вводили этилтиобензимидазол, по сравнению с контрольной и интактной группами, что говорит об отсутствии у исследуемых веществ влияния на центральную нервную систему в виде психостимулирующего или седативного эффектов в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» в исследуемых дозах (Таблица 47).

Таблица 47 – Влияние исследуемых соединений на некоторые поведенческие параметры в режиме введения препаратов «до физической нагрузки»

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Латентный период выхода с центральной площадки, сек	Дефекация, кол-во актов	Груминг, кол-во актов	Посещение тупиков, кол-во актов	Стойки, кол-во актов
Контроль	= и	= и	= и	= и	= и
Этилтиобензимидазол	↑ и/к	= ↓ и/к	= ↓ и/к	= и/к	= и/к
ДМАЭ-кетоглутарат	↑ и/к	= ↓ и/к	= ↓ и/к	= и/к	= и/к
ДМАЭ-L-малат	↑ и/к	= ↓ и/к	= ↓ и/к	= и/к	= и/к
ДМАЭ-сукцинат	↑ и/к	= ↓ и/к	= ↓ и/к	= и/к	= и/к
ДМАЭ-фумарат	↑ и/к	= ↓ и/к	= ↓ и/к	= и/к	= и/к
Интерпретация	чем меньше время нахождения, тем выше	чем выше уровень дефекаций и актов груминга, тем выше тревожность	наличие психостимулирующего эффекта (при росте), наличие седативного		

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Латентный период выхода с центральной площадки, сек	Дефекация, кол-во актов	Груминг, кол-во актов	Посещение тупиков, кол-во актов	Стойки, кол-во актов
	тревожность			эффекта (при снижении)	
	наличие слабого анксиолитического действия у всех метаболитов и препарата сравнения			нет влияния на центральную нервную систему	
Примечания: «и» – интактная группа; «к» – контрольная группа; «=» – нет различий по сравнению с группой ($p > 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↑» – показатель увеличивается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «= ↓» – показатель уменьшается, при этом нет различий по сравнению с группой ($p > 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).					

Время посещения 13 тупиков увеличено в группах, получавших ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат, а также этилтиобензимидазол; снижено – в группе, получавшей ДМАЭ-L-малат по сравнению с интактной и контрольной группой. В группе животных, которым вводили ДМАЭ-фумарат, не наблюдается изменений, отличимых от контрольной группы. Из полученных результатов можно сделать вывод о незначительном повышении двигательной активности в группе, получавшей этилтиобензимидазол (на 15%), ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинатом (в среднем на 20%); о понижении двигательной активности в группе, получавшей ДМАЭ-L-малат (на 10%); и отсутствие изменений в группе, которой вводили ДМАЭ-фумарат (Таблица 48).

Таблица 48 – Изменение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в режиме введения препаратов «до физической нагрузки» (Mean±SD, сек.)

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол-во актов

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол-во актов
Интактные	161,8±6,8	86,9±4,9	2,1±0,3
Контроль	161,1±8,6	82,5±3,9	2,1±0,1
Этилтиобенз-имидазол	183,8±9,4	94,0±2,7	2,3±0,2
ДМАЭ-кетоглутарат	191,5±9,9*/**	115,9±5,4*/**	1,8±0,2
ДМАЭ-L-малат	147,6±9,4	119,5±6,0*/**	2,1±0,3
ДМАЭ-сукцинат	198,8±6,1*/**	98,0±4,7	3,0±0,2*/**
ДМАЭ-фумарат	163,9±8,6	71,3±3,7*/**	2,9±0,3*/**
Примечания: * – статистически значимые отличия по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); ** – по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); *** – по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).			

Анализ различий между группами выполнен с использованием непараметрического дисперсионного теста Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Проведен сравнительный анализ времени посещения 13 тупиков в зависимости от вводимого до физической нагрузки препарата. Выявлена статистически значимая разница по данному показателю в группах сравнения (общее $p = 0,0008$). Данный показатель оказался статистически значимо ниже в группе ДМАЭ-L-малат по сравнению с группами ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат. Остальные группы показали сопоставимые результаты без значимых отличий ($p > 0,05$).

По результатам сравнительного анализа времени полного обхода выявлена статистически значимая разница в группах сравнения (общее $p < 0,0001$). Данный показатель в интактной группе оказался статистически значимо ($p = 0,030$) ниже,

по сравнению с группой ДМАЭ-L-малат. В контрольной группе также показатель оказался статистически значимо ниже, чем в группах ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-L-малат. Наименьшие показатели наблюдаются в группе ДМАЭ-фумарат, которые при этом статистически значимо ниже, чем в группах ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-сукцинат.

При сравнительном анализе числа патрулирований лабиринта установлено, что данный показатель не отличается значимо в группах сравнения (общее $p=0,010$; но $p>0,05$ во всех случаях). Следовательно, число патрулирований лабиринта не зависит от введенного до физической нагрузки препарата.

В группе ДМАЭ-фумарат время полного обхода лабиринта снижено на 20%, число патрулирований лабиринта повышено на 40%, что может говорить о наличии ноотропной активности или влияния на когнитивные функции у производного ДМАЭ-фумарат. Также наблюдается повышение числа патрулирований в группе ДМАЭ-сукцинат (на 50%), что может говорить о наличии у данного соединения ноотропной активности. Также наблюдается тенденция к наличию ноотропной активности в группе препарата сравнения – этилтиобензимидазола, рост числа патрулирований лабиринта на 10% (Таблица 49).

Таблица 49 – Влияние исследуемых соединений на двигательную активность и когнитивные функции животных в режиме введения препаратов «до физической нагрузки»

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол-во актов
Контроль	= и	↓ и	= и
Этилтиобензимидазол	↑ и/к	↑ и/к	= и/к
ДМАЭ-кетоглутарат	↑ и/к	↑ и/к	↓ и/к
ДМАЭ-L-	↓ и/к	↑ и/к	= и/к

Экспериментальная группа животных (N = 12)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол-во актов
малат			
ДМАЭ-сукцинат	↑ и/к	↑ и/к	↑ и/к
ДМАЭ-фумарат	= и/к	↓ и/к	↑ и/к
Интерпретация	чем больше затраченное время на посещение 13 тупиков, тем выше двигательная активность животного	чем меньше время, тем эффективнее пространственная ориентация (улучшение когнитивных функций)	чем больше циклов, тем более систематическое исследование (наличие ноотропной активности)
<p>Примечания: «и» – интактная группа; «к» – контрольная группа; «=» – нет различий по сравнению с группой ($p > 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↑» – показатель увеличивается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↓» – показатель уменьшается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).</p>			

3.6.2 Когнитивные функции животных при курсовом введении исследуемых соединений в режиме «после физической нагрузки»

Латентный период выхода с центральной площадки контрольной группы не отличался от группы интактных нетренированных животных при проведении эксперимента в закрытом крестообразном лабиринте.

Латентный период выхода с центральной площадки увеличен у всех групп, получавших исследуемые производные ДМАЭ в режиме после физической нагрузки, а также в группе, которой вводили этилтиобензимидазол. В экспериментальных группах, которым вводили этилтиобензимидазол и производные ДМАЭ (ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-фумарат), наблюдается рост латентного периода выхода с центральной

площадки, что говорит о наличии у исследуемых веществ противотревожного (анксиолитического) эффекта, который выражен слабее всего у этилтиобензимидазола и сильнее всего – у ДМАЭ-кетоглутарата.

Показатели числа дефекаций и актов груминга не изменялись в контрольной группе животных по сравнению с группой интактных. В группе препарата сравнения – этилтиобензимидазола, наблюдалось снижение данных показателей в 2,5 раза по сравнению с группами контрольных и интактных животных.

В сравнении с группами контрольных и интактных животных в ЗКЛ было показано снижение числа дефекаций и актов груминга в экспериментальных группах, получавших различные производные ДМАЭ. В группах животных, которые получали ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-L-малат число дефекаций было снижено в 2,5 раза; ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-фумарат – в 4 раза. Число актов груминга было наиболее снижено в группе, получавшей ДМАЭ-сукцинат. Этилтиобензимидазол и исследуемые производные ДМАЭ в равной степени влияли на данные показатели ЗКЛ. Полученные данные дополнительно доказывают наличие у исследуемых веществ противотревожных свойств.

Анксиолитическое действие увеличивается в ряду: этилтиобензимидазол < ДМАЭ-L-малат < ДМАЭ-сукцинат < ДМАЭ-фумарат < ДМАЭ-кетоглутарат.

При проведении эксперимента не наблюдалось изменения количества посещённых тупиков и стоек в группе контрольных животных по сравнению с группой интактных животных.

В экспериментальной группе, получавшей этилтиобензимидазол, в период после физической нагрузки наблюдается рост числа посещённых тупиков и выполненных стоек животными, что говорит о наличии стимулирующего действия на центральную нервную систему у данного вещества.

Число посещённых тупиков животными, получавших ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-фумарат в режиме «после физической нагрузки», не изменяется по сравнению с контрольной и интактной группами животных, и снижается по сравнению с группой, которой вводили этилтиобензимидазол. Исключение составляет группа, получавшая ДМАЭ-L-

малат, что говорит о наличии у данного соединения психостимулирующего эффекта (Таблица 50).

Таблица 50 – Изменение поведенческих показателей у мышей в закрытом крестообразном лабиринте в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» (Mean±SD, сек.)

Экспериментальная группа животных (N = 8)	Латентный период выхода с центральной площадки, сек	Дефекация, кол-во актов	Груминг, кол-во актов	Посещение тупиков, кол-во актов	Стойки, кол-во актов
Интактные	7,0±0,8	1,9±0,6	3,0±0,3	19,4±0,5	20,5±1,5
Контроль	7,8±1,0	2,1±0,5	2,9±0,4	19,0±1,2	18,6±1,9
Этилтиобензимидазол	10,6±0,8*/* *	0,8±0,3*/**	1,4±0,2*/**	27,1±1,6*/* *	33,5±2,6*/* **
ДМАЭ-кетоглутарат	15,9±0,7*/* */*/*	0,8±0,3*/**	1,0±0,2*/**	21,9±2,2***	20,9±2,2** *
ДМАЭ-L-малат	13,3±0,7*/* *	0,9±0,3*/**	0,9±0,1*/**	27,9±1,6*/* *	31,4±2,1*/* **
ДМАЭ-сукцинат	14,1±1,0*/* */*/*	0,5±0,3*/**	0,6±0,3*/**/ ***	22,0±1,4***	27,3±1,7*/* **
ДМАЭ-фумарат	14,8±1,0*/* */*/*	0,5±0,3*/**	1,1±0,2*/**	19,8±1,1***	26,6±2,4*/* **
Примечания: * – по сравнению с интактной группой (p < 0,05, U-критерий Манна-Уитни); ** – по сравнению с контрольной группой (p < 0,05, U-критерий Манна-Уитни); *** – по сравнению с группой сравнения (p < 0,05, U-критерий Манна-Уитни).					

Анализ различий между группами выполнен с использованием непараметрического дисперсионного теста Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана. Пороговый уровень статистической значимости принят для p<0,05.

Результаты сравнительного анализа латентного периода выхода с центральной площадки показали наличие статистически значимых различий между группами сравнения (общее $p < 0,0001$). В интактной группе данный показатель оказался значимо ниже, чем в группах животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-фумарат. В контрольной группе получены аналогичные результаты, но статистически значимые различия наблюдаются только в группах, которым вводили ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-фумарат.

По результатам сравнительного анализа числа актов дефекации не выявлено статистически значимых различий между группами сравнения (общее $p = 0,045$; но $p > 0,05$ во всех случаях). Следовательно, число актов дефекации не зависит от введенного после физической нагрузки препарата.

По данным сравнительного анализа числа актов груминга в группах сравнения выявлены статистически значимые различия (общее $p < 0,0001$). В интактной группе данный показатель оказался значимо выше, чем в группах, получавших ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-сукцинат. При этом в контрольной группе показатель также высокий и значимо отличается от групп, которым вводили ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-сукцинат. Остальные группы при сравнении значимо не отличаются между собой ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе числа посещенных тупиков выявлена значимая разница в зависимости от вводимого после физической нагрузки препарата (общее $p = 0,0003$). Установлено, что в интактной и контрольной группах результаты сопоставимы и оказываются статистически значимо ниже результатов в группах, получавших этилтиобензимидазол и ДМАЭ-L-малат. Помимо этого, в группе, получавшей ДМАЭ-фумарат, показатели также оказались значимо ниже, чем в группе, которой вводили ДМАЭ-L-малат.

По результатам сравнительного анализа числа стоек установлена статистически значимая связь данного показателя с вводимым после физической нагрузки препаратом (общее $p = 0,0002$). Наиболее высокие показатели оказываются в группе, получавшей этилтиобензимидазол. При это различия

данной группы статистически значимы по сравнению с интактной и контрольной группой, а также группой, получавшей ДМАЭ-кетоглутарат. Также, обнаружена статистически значимая разница между контрольной группой и группой, которой вводили ДМАЭ-L-малат (в контрольной группе данный показатель ниже).

О наличии стимулирующего воздействия на центральную нервную систему у ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-сукцината, ДМАЭ-фумарата говорит рост показателя числа стоек в ЗКЛ, равное по выраженности группе, получавшей этилтиобензимидазола. ДМАЭ-кетоглутарат не оказывает стимулирующего воздействия на центральную нервную систему в дозе 25 мг/кг в режиме введения после физической нагрузки (Таблица 51).

Стимулирующее воздействие на центральную нервную систему увеличивается в ряду: ДМАЭ-кетоглутарат < ДМАЭ-фумарат < ДМАЭ-сукцинат < ДМАЭ-L-малат < этилтиобензимидазол.

Таблица 51 – Влияние исследуемых соединений на состояние центральной нервной системы животных в режиме введения препаратов «после физической нагрузки»

Экспериментальная группа животных (N = 8)	Латентный период выхода с центральной площадкой, сек	Дефекация, кол-во актов	Груминг, кол-во актов	Посещение тупиков, кол-во актов	Стойки, кол-во актов
Контроль	= и	= и	= и	= и	= и
Этилтиобензимидазол	↑ и/к	↓ и/к	↓ и/к	↑ и/к	↑ и/к
ДМАЭ-кетоглутарат	↑ и/к/э	↓ и/к, = э	↓ и/к, = э	= и/к, ↓ э	= и/к, ↓ э
ДМАЭ-L-малат	↑ и/к/э	↓ и/к, = э	↓ и/к, = э	= и/к/э	↑ и/к, = э

Экспериментальная группа животных (N = 8)	Латентный период выхода с центральной площадки, сек	Дефекация, кол-во актов	Грумминг, кол-во актов	Посещение тупиков, кол-во актов	Стойки, кол-во актов
ДМАЭ-сукцинат	↑ и/к/э	↓↓ и/к, = э	↓↓ и/к, ↓ э	= и/к, ↓ э	↑ и/к, = э
ДМАЭ-фумарат	↑ и/к/э	↓↓ и/к, = э	↓ и/к, = э	= и/к, ↓ э	↑ и/к, = э
Интерпретация	чем меньше время нахождения, тем выше тревожность	чем выше уровень дефекаций и актов грумминга, тем выше тревожность		наличие определенного психостимулирующего эффекта (при росте), наличие седативного эффекта (при снижении)	
	наличие анксиолитических компонентов действия у всех соединений и, в меньшей степени, у препарата сравнения			наличие психостимулирующего эффекта, в порядке увеличения $\Phi < C < M < Э$	
<p>Примечания: «и» – интактная группа; «к» – контрольная группа; «э» – группа сравнения (этилтиобензимидазол); «=» – нет различий по сравнению с группой ($p > 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↑» – показатель увеличивается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↓» – показатель уменьшается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↓↓» – показатель существенно уменьшается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).</p>					

В контрольной группе, получавшей физиологический раствор, нет различий в двигательной активности животных по сравнению с интактной группой. Группа, получавшая этилтиобензимидазол в режиме после физической нагрузки также не

имела отличий в двигательной активности по сравнению с контрольной и интактной группами животных.

Двигательная активность животных, получавших производные ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-фумарат в режиме после физической нагрузки, повышена, т.к. время посещения 13 тупиков увеличено в среднем в 1,5 раза по сравнению с группами контрольных и интактных животных. Более выраженный эффект наблюдался в группах, которым вводили ДМАЭ-кетоглутаратом и ДМАЭ-фумарат. Двигательная активность увеличивается в ряду: ДМАЭ-L-малат < ДМАЭ-сукцинат < ДМАЭ-кетоглутарат < ДМАЭ-фумарат.

В контрольной группе, получавшей физиологический раствор, нет различий во времени полного обхода лабиринта животными по сравнению с интактной группой. В группе, получавшей этилтиобензимидазол в режиме после физической нагрузки время полного обхода лабиринта статистически значимо снижено по сравнению с контрольной и интактной группами животных, на 25 и 30%, соответственно (Таблица 52).

Таблица 52 – Изменение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в режиме введения препаратов «после физической нагрузки» (Mean±SD, сек.)

Экспериментальная группа животных (N = 8)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол-во актов
Интактные	94,4±7,7	94,4±4,0	2,0±0,3
Контроль	94,8±4,3	99,3±5,3	2,3±0,2
Этилтиобензимидазол	96,8±7,1	66,5±6,8*/**	3,9±0,5*/**
ДМАЭ-кетоглутарат	142,8±6,5*/**/**	59,0±5,1*/**	3,8±0,6*/**
ДМАЭ-L-малат	121,5±8,3*/**/**	63,4±4,4*/**	3,9±0,6*/**

Экспериментальная группа животных (N = 8)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол- во актов
ДМАЭ-сукцинат	137,3±6,6*/**/**	70,5±6,1*/**	3,8±0,5*/**
ДМАЭ-фумарат	154,6±8,2*/**/**	80,9±6,5*/**	3,6±0,3*/**
Примечания: * – статистически значимые отличия по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); ** – по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); *** – по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).			

Время полного обхода лабиринта статистически значимо снижено в группах, получавших ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-сукцинат, в режиме после физической нагрузки, в среднем на 30-40% по сравнению с контрольной и интактной группами животных. В группе, которой вводили ДМАЭ-фумарат, данный показатель снижен в самом меньшем объеме, в пределах 15% по сравнению с контрольной и интактной группами животных.

Время полного обхода лабиринта в группах, получавших ДМАЭ с интермедиатами цикла Кребса, значимо не отличается от группы сравнения – этилтиобензимидазола. Это говорит о том, что ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-фумарат равной степени по сравнению с этилтиобензимидазолом влияют на когнитивные функции животных при режиме введения их в период после физической нагрузки в дозе 75 мг/кг. Проявление данного эффекта наиболее выражено у ДМАЭ-кетоглутарата и наименее выражено у ДМАЭ-фумарата в ряду: ДМАЭ-фумарат < ДМАЭ-сукцинат < этилтиобензимидазол < ДМАЭ-L-малат < ДМАЭ-кетоглутарат.

Число патрулирований лабиринта в контрольной группе, получавшей физиологический раствор, не изменяется по сравнению с интактной группой животных.

Анализ различий между группами выполнен с использованием непараметрического дисперсионного теста Краскела-Уоллиса с апостериорным z-тестом Дана. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Проведен сравнительный анализ времени посещения 13 тупиков в зависимости от вводимого после физической нагрузки препарата. Установлено, что имеется статистически значимая разница по данному показателю в группах сравнения (общее $p < 0,0001$). Самые высокие показатели наблюдаются в группе, получавшей ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-фумарат. Они также оказались статистически значимо выше, чем в интактной и контрольной группе, а также группе, которой вводили этилтиобензимидазол. Аналогично в группе, получавшей ДМАЭ-сукцинат, результаты оказались значимо выше, чем в контрольной группе. Установлена статистически значимая разница по времени полного обхода лабиринта в группах сравнения (общее $p = 0,0001$). В интактной и контрольной группах наблюдаются наиболее высокие значения, которые статистически значимо выше, чем в группах, получавших ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-L-малат. В остальных группах сравнения показатели сопоставимы и значимо не отличаются друг от друга ($p > 0,05$). При сравнительном анализе числа патрулирований лабиринта установлено, что данный показатель не отличается значимо между всеми группами животных (общее $p = 0,003$; но $p > 0,05$ во всех случаях). Следовательно, число патрулирований лабиринта не зависит от введенного после физической нагрузки препарата.

Все экспериментальные группы животных, которым вводили различные производные ДМАЭ, а также этилтиобензимидазол показали однонаправленность действия в отношении показателя число патрулирований лабиринта – равномерное статистически значимое увеличение в среднем в 1,5-2 раза по сравнению с группами контрольных и интактных животных (Таблица 53).

Таблица 53 – Влияние исследуемых соединений на двигательную активность и когнитивные функции животных в режиме введения препаратов «после физической нагрузки»

Экспериментальная группа животных (N = 8)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол-во актов
---	---------------------------------	-------------------------------------	--

Экспериментальная группа животных (N = 8)	Время посещения 13 тупиков, сек	Время полного обхода лабиринта, сек	Патрулирование лабиринта, кол-во актов
Контроль	= и	= и	= и
Этилтиобензимидазол	= и/к	↓ и/к	↑ и/к
ДМАЭ-кетоглутарат	↑↑ и/к/э	↓ и/к, = э	↑ и/к, = э
ДМАЭ-L-малат	↑ и/к/э	↓ и/к, = э	↑ и/к, = э
ДМАЭ-сукцинат	↑ и/к/э	↓ и/к, = э	↑ и/к, = э
ДМАЭ-фумарат	↑↑ и/к/э	↓ и/к, ↑ э	↑ и/к, = э
	чем больше затраченное время на посещение 13-ти тупиков, тем выше двигательная активность животного	чем меньше время, тем эффективнее пространственная ориентация (улучшение когнитивных функций)	чем больше циклов, тем более систематическое исследование (наличие ноотропной активности)
<p>Примечания: «и» – интактная группа; «к» – контрольная группа; «э» – группа сравнения (этилтиобензимидазол); «=» – нет различий по сравнению с группой ($p > 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↑» – показатель увеличивается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↑↑» – показатель существенно увеличивается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни); «↓» – показатель уменьшается по сравнению с группой ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).</p>			

Увеличение данного показателя говорит о возможном наличии у исследуемых веществ ноотропной активности.

3.6.3 Сравнительный анализ когнитивных функций животных при курсовом введении исследуемых соединений в режимах «до» и «после физической нагрузки»

При введении производных ДМАЭ наблюдается рост противотревожной активности – в режиме «до физической нагрузки» в 1,5 раза, в режиме «после физической нагрузки» в 2 раза. Анксиолитическое действие увеличивается в ряду: этилтиобензимидазол < ДМАЭ-L-малат < ДМАЭ-сукцинат < ДМАЭ-фумарат < ДМАЭ-кетоглутарат.

В группе этилтиобензимидазола ранее было обнаружено наличие анксиолитического эффекта [Кондрахин Е.А. и др., 2015]. В исследованиях R.J. Pawlosky отмечается наличие слабого анксиолитического действия у производных цикла трикарбоновых кислот [Pawlosky R.J. et al., 2017].

При введении производных ДМАЭ в режиме «до физической нагрузки» не наблюдается воздействия на центральную нервную систему. При введении производных ДМАЭ Кребса в режиме «после физической нагрузки» регистрируется стимулирующее воздействие на центральную нервную систему у ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-сукцината, ДМАЭ-фумарат, равное по выраженности этилтиобензимидазолу. ДМАЭ-кетоглутарат не оказывает воздействия на центральную нервную систему.

В двух режимах введения «до физической нагрузки (тренировочного процесса)» и «после физической нагрузки (тренировочного процесса)» препарат сравнения – этилтиобензимидазол, не оказывает значимого влияния на двигательную активность животных. В результате эксперимента выявлено разнонаправленное действие у ДМАЭ-L-малата – снижение двигательной активности при введении в режиме «до физической нагрузки» и повышение двигательной активности в режиме введения «после физической нагрузки». ДМАЭ-фумарат не оказывает воздействие на двигательную функцию животных в режиме введения «до физической нагрузки» и наиболее выражено увеличение двигательной активности по сравнению с другими производными в режиме

введения «после физической нагрузки». При введении ДМАЭ-сукцината и ДМАЭ-кетоглутарата наблюдается повышение двигательной активности, в режиме введения «до физической нагрузки» на 20%, в режиме введения «после физической нагрузки» на 50%.

При введении исследуемых производных ДМАЭ в режиме «до физической нагрузки» ноотропная активность отмечается у ДМАЭ-фумарата и ДМАЭ-сукцината. У этилтиобензимидазола также отмечено влияние на когнитивные функции животных. При введении производных ДМАЭ в режиме «после физической нагрузки» влияние на когнитивные функции отмечается у всех производных, а также у этилтиобензимидазола (Таблица 54).

Таблица 54 – Сравнительный анализ влияния курсового введения исследуемых соединений на когнитивные функции животных в различных режимах введения («до» и «после физической нагрузки»)

Показатель	До физической нагрузки	После физической нагрузки
Тревожность	Снижение в 1,5 раза: все производные ДМАЭ, этилтиобензимидазол	Снижение в 2 раза: все производные ДМАЭ, этилтиобензимидазол
Психостимулирующее действие	Нет эффекта	Наличие эффекта: ДМАЭ-L-малат; ДМАЭ-сукцинат; ДМАЭ-фумарат; Этилтиобензимидазол Отсутствие эффекта: ДМАЭ-кетоглутарат
Двигательная активность	Снижение: ДМАЭ-L-малат Повышение: ДМАЭ-кетоглутарат; ДМАЭ-сукцинат; этилтиобензимидазол; Отсутствие эффекта: ДМАЭ-фумарат	Повышение: ДМАЭ-L-малат; ДМАЭ-кетоглутарат; ДМАЭ-сукцинат; ДМАЭ-фумарат; Отсутствие эффекта: этилтиобензимидазол
Когнитивные	Наличие эффекта: ДМАЭ-	Наличие эффекта: все

Показатель	До физической нагрузки	После физической нагрузки
функции, ноотропная активность	сукцинат; ДМАЭ-фумарат; этилтиобензимидазол	производные ДМАЭ, этилтиобензимидазол

Во многих исследованиях доказано наличие антигипоксического, антиоксидантного и как следствие ноотропного эффекта производных аминокислот, а также янтарной, фумаровой, яблочной и кетоглутаровой кислот [Шахмарданова С.А. и др., 2016, Титович И.А. и др., 2017, Сысоев Ю.И. и др., 2019, Болотова В.Ц. и др., 2020], что косвенно согласуется с полученными в ходе исследования данными.

3.7 Результаты гистологического исследования

В ходе сравнительного анализа влияния различных препаратов на толщину мышечных волокон бедренной мышцы мышей, при различном режиме введения исследуемых соединений установлено, что имеется статистически значимая разница в толщине мышечных волокон, в зависимости от режима исследования при введении ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината при введении препаратов «после физической нагрузки» (Таблица 55). Толщина мышечных волокон в группе, получавшей ДМАЭ-кетоглутарат на 15,3% процентов ($p=0,035$), выше, чем в контроле и в группе, получавшей ДМАЭ-сукцинат на 20,3% процентов ($p=0,001$) выше, чем в контроле.

Таблица 55 – Сравнительный анализ толщины мышечных волокон при введении различных препаратов в различных режимах исследования

Вводимый препарат	Толщина мышечных волокон (режим введения «до физической нагрузки»), Mean±SD, мкм	P-value*	Толщина мышечных волокон (режим введения «после физической нагрузки»), Mean±SD, мкм	P-value*
Контроль	27,1±6,1	–	27,1±7,6	–

ДМАЭ-L-малат	25,1±8,9	0,854	29,5±7,1	0,514
ДМАЭ-кетоглутарат	22,8±6,4	0,189	32±6,4	0,035
ДМАЭ-сукцинат	27,4±6,6	1	34±8,8	0,001
ДМАЭ-фумарат	28,9±10	0,910	30,6±7,6	0,191
Этилтиобензимидазол	29,7±6,8	0,683	29±6,6	0,706
Интактные	28,9±8	0,910	–	–
Примечание: * – статистические значимые различия по сравнению с контрольной группой.				

Наиболее выраженная разница отмечается при введении препарата ДМАЭ-кетоглутарата (толщина мышечных волокон больше на 9,2 мкм).

Для определения степени зависимости толщины мышечных волокон от режима исследования и вводимого препарата, а также от связи данных факторов, проведен двухфакторный дисперсионный анализ (Рисунок 12, где столбец – среднее арифметическое, размах – стандартное отклонение).

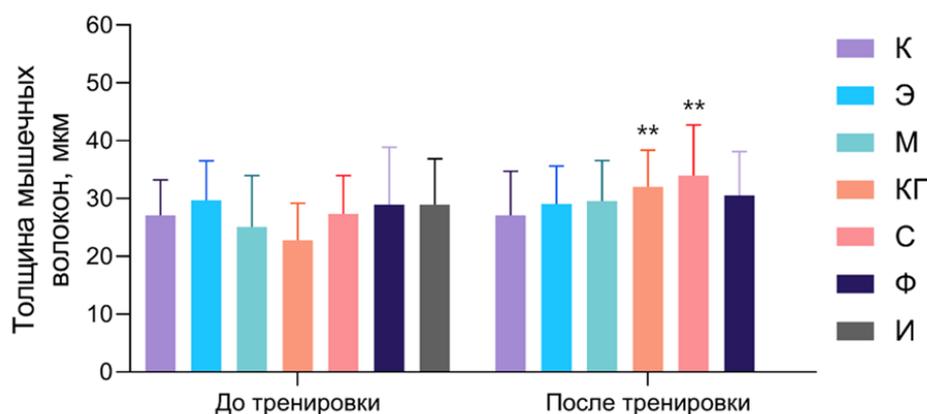


Рисунок 12 – Толщина мышечных волокон в зависимости от режима введения (мкм), где И – интактная группа, К – контроль, Э – этилтиобензимидазол, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; ** – статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$, критерий Даннета

Установлено, что толщина мышечных волокон статистически значимо зависит от обоих факторов. Также отмечается, что для разных препаратов режим исследования может оказывать разное влияние на данный показатель. На 3,3%

толщина волокон зависит от режима исследования (введения какого-либо препарата до, либо после физической нагрузки). На 8,2% толщина волокон зависит от типа вводимого препарата. Помимо этого, на 5,3% толщина волокон зависит от того, какой именно вводится препарат и в каком режиме (либо до, либо после физической нагрузки).

С помощью апостериорного анализа Тьюки проведено сравнение толщины мышечных волокон при введении различных препаратов до и после физической нагрузки. В режиме введения препаратов после физической нагрузки отмечаются статистически более высокие значения при введении ДМАЭ-сукцината, по сравнению с контрольной группой (физраствор). Остальные парные сравнения не показали статистически значимых различий. Не исключается, что для сравнения других препаратов между собой мощности исследования (объема выборки) недостаточно, чтобы статистически доказать наличие небольшой разницы между группами.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что толщина мышечных волокон бедренной мышцы зависит от типа вводимого препарата и режима введения. Причем для разных препаратов режим введения имеет разную роль.

При использовании ДМАЭ-фумарата, этилтиобензимидазола (а также физраствора) режим введения (либо до, либо после физической нагрузки) не оказывает влияния на толщину мышечных волокон. В то же время, режим введения препаратов оказывает значительную роль при использовании ДМАЭ-L-малата, ДМАЭ-кетоглутарата и ДМАЭ-сукцината. Во всех трех случаях толщина волокон была выше при введении препарата после физической нагрузки. Причем наиболее выраженная разница наблюдалась при использовании препарата ДМАЭ-кетоглутарат.

При сравнительной оценке результатов, полученных при введении препаратов после физической нагрузки, установлено, что наиболее высокие значения были получены при введении ДМАЭ-сукцината. Разница оказалась значима при сравнении с контрольной группой.

Следовательно, можно заключить, что ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат оказывают большее влияние на структуру скелетной мышечной ткани при режиме введения после физической нагрузки и являются препаратами восстанавливающего типа действия.

Более выраженное воздействие наблюдается у исследуемого вещества – ДМАЭ-кетоглутарат в режиме после физической нагрузки (статистически значимые изменения по сравнению с интактными, контрольными животными, а также препаратом сравнения – этилтиобензимидазолом).

Полученные результаты соответствуют многочисленным литературным данным о том, что интермедиаты цикла трикарбоновых кислот при энтеральном введении повышают синтез белков, снижают их распад и приводят к увеличению толщины мышечных волокон. Наибольшее количество данных накоплено в отношении солей альфа-кетоглутаровой и янтарной кислот [Wu N. et al., 2016, Cai X. et al., 2016, 2018, Yuan Y. et al., 2020, Maurer J. et al., 2021].

3.8 Компьютерное прогнозирование параметров фармакокинетики выявленных соединений-лидеров

На заключительном этапе проведено компьютерное прогнозирование параметров фармакокинетики, а также физико-химических свойств исследуемых соединений (Таблица 56).

Таблица 56 – Физико-химические свойства и фармакокинетические параметры исследуемых соединений

Показатель	ДМАЭ-L-малат	ДМАЭ-кетоглутарат	ДМАЭ-сукцинат	ДМАЭ-фумарат
Физико-химические параметры				
формула	C ₁₂ H ₂₁ N ₉ O ₉	C ₁₃ H ₂₁ N ₉ O ₉	C ₁₂ H ₂₁ N ₈ O ₈	C ₁₂ H ₁₉ N ₈ O ₈
молекулярная масса, г/моль	323,3	335,31	307,3	305,28
процент sp ³ атомов	0,67	0,62	0,67	0,5

Показатель	ДМАЭ-L-малат	ДМАЭ-кетоглутарат	ДМАЭ-сукцинат	ДМАЭ-фумарат
RB	10	11	10	9
HBA	9	9	8	8
HBD	4	3	3	3
MR	71,89	75,73	70,72	70,25
TPSA _e , A2	165,70	162,54	145,47	145,47
липофильность (log P _{o/w})	0,74	0,93	1,3	1,47
растворимость в воде	легко растворим	легко растворим	легко растворим	легко растворим
гидрофильность (log S)	1,35	1,07	1,1	0,84
Параметры фармакокинетики				
биодоступность	низкая	низкая	низкая	низкая
BBB permeant	нет	нет	нет	нет
лиганд P-GP	нет	нет	нет	нет
ингибирование CYP1A2	нет	нет	нет	нет
ингибирование CYP2C19	нет	нет	нет	нет
ингибирование CYP2C9	нет	нет	нет	нет
ингибирование CYP2D6	нет	нет	нет	нет
ингибирование CYP3A4	нет	нет	нет	нет
Подобие лекарственным средствам				
по Липински	да	да	да	да
по Гхошу	нет	нет	нет	нет
по Веберу	нет	нет	нет	нет
по Egan	нет	нет	нет	нет
по Muegge	нет	нет	нет	нет
показатель	0,11	0,11	0,56	0,56

Показатель	ДМАЭ-L-малат	ДМАЭ-кетоглутарат	ДМАЭ-сукцинат	ДМАЭ-фумарат
биодоступности				
PAINS alerts	0	0	0	0
Brenk alerts	0	1 (diketo group)	0	1 (michael acceptor)

Примечания: RB – количество связей, способных свободно вращаться; HBA – количество акцепторов водородной связи; HBD – количество доноров водородной связи; MR – молекулярная рефракция; TPSA_e – площадь полярной поверхности молекулы; log P_{o/w} – коэффициент распределения октанол-вода; log S – коэффициент растворимости в воде; BBB permeant – способность преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Предпочтительный диапазон значений этих параметров известен под названием «правило Липински» («правило Липинского» или «правило пяти») – эмпирическое правило, помогающее определить потенциальную фармакологическую активность соединения при применении у человека. Правило основано на наблюдении, что большинство перорально вводимых лекарств представляют собой относительно небольшие и умеренно липофильные молекулы [Cheng F. et al., 2012]. Правило Липински гласит, что в общем случае фармакологически активное соединений, принимаемое перорально, не должен нарушать более одного из следующих условий: не более 5 донорных водородных связей (общее количество азот-водородных и кислород-водородных связей); не более 10 акцепторных водородных связей (общее количество атомов азота или кислорода); молекулярная масса соединения менее 500 г/моль; коэффициент распределения октанол-вода (log P_{o/w}), не должен превышать 5 [Pires D. E. V., 2015].

Определение «подобия лекарственным средствам» по Гхошу основано на том, что расчетный log P находится в диапазоне от -0,4 до 5,6, молекулярная масса находится в диапазоне от 160 до 480, молярная рефракция находится в диапазоне от 40 до 130, а общее количество атомов составляет от 20 до 70 [Daina A., 2017].

Правило Вебера предъявляет требования к площади полярной поверхности молекулы (не более 140 Å²) и числу вращающихся связей (не более 10) [Benet L. Z. et al., 2016]. ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-фумарат удовлетворяют данному правилу по числу вращающихся связей. Однако ни одно из соединений, для которых значение площади полярной поверхности превышает 140 Å², не удовлетворяют требованиям правила Вебера.

На основании анализа полученных данных можно сделать выводы о том, что все исследуемые соединения полностью отвечают критериям биоподобия Липински; для всех соединений прогнозируется высокая растворимость в воде («легкорастворимы в воде»); для всех соединений прогнозируется низкая способность к адсорбции в желудочно-кишечном тракте человека. Для родственных соединений диэтиламиноэтанола показана пероральная биодоступность 25% и способность активно метаболизироваться с образованием 13-ти метаболитов, среди которых основными являются продукты гидроксирования и окисления катионной части молекулы [Болотова В.Ц., 2023].

Несмотря на прогнозируемую неспособность препаратов преодолевать гематоэнцефалический барьер, ряд экспериментальных исследований доказывают способность производных диметилэтанолamina проникать в цитозоль клеток, в том числе в нейроны [Jope R.S., 1979; Gragnani A. et al., 2007; Shipkowski K.A. et al., 2019]. Введение меченного диметиламиноэтанола ([³H]DME) показало, что в нейронах 95% его превращается в фосфатидилдиметилэтанолamin (PDME) и 5% в фосфатидилхолин (PC) [Dainous F., 1988]. В дальнейшем, PDME под влиянием N-метилтрансферазы, по-видимому, также конвертируется в PC [Andriamampandry S., 1991].

В любом случае, особенностями проникновения исходного соединения и его метаболитов через биологические мембраны различных типов после пресистемного метаболизма делает необходимым подтверждение прогнозируемых параметров в исследованиях *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 24 ноября 2020 г. № 3081-р «Об утверждении Стратегии развития физической культуры и спорта в РФ на период до 2030 года» в задачи спортивного здравоохранения входит достижение максимально высоких результатов работоспособности, выносливости, скоростных характеристик, ускорение восстановительных процессов после утомления. [Распоряжение Правительства РФ от 24 ноября 2020 г. № 3081-р]. Аналогичные задачи стоят перед восстановительной медициной и фармакологией. Не теряет своей значимости фармакологическая коррекция работоспособности сотрудников Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, военнослужащих и лиц, чья деятельность связана с повышенными физическими нагрузками, а также пациентов после перенесённых заболеваний.

В связи с этим актуальной проблемой является поиск новых соединений для повышения устойчивости организма к физическим нагрузкам. Перспективным представляется такой поиск среди синтетических адаптогенов с выраженной актопротекторной активностью. Эти препараты составляют основу стимуляторов неистощающего типа, обеспечивающих повышение физической работоспособности и ускоряющих процессы восстановления после нагрузок в обычных и осложнённых условиях [Смирнов А.В., 1991; Оковитый С.В., 2003; Шустов Е.Б., 2013; Каркищенко Н.Н. и др., 2014а, 2014б, 2014в].

Увеличение эффективности использования кислорода для продукции макроэргических соединений может быть достигнуто за счёт повышения продуктивности цикла Кребса. К перспективному ряду соединений для поиска и изучения актопротекторной активности можно отнести интермедиаты цикла трикарбоновых кислот. Цикл трикарбоновых кислот является центральным ядром обмена веществ, в ходе которого осуществляется тканевое дыхание и поставка протонов для дальнейшего синтеза АТФ – универсального источника энергии.

Механизмы цикла Кребса открывают перспективы для направленного поиска инновационных актопротекторных средств [Каркищенко Н.Н. и др., 2014а, 2014б, 2014в].

В частности, повысить работоспособность и выносливость можно за счёт производства большего количества энергии путём увеличения эффективности энергопродукции.

Литературные данные свидетельствуют о том, что в условиях гипоксии и ингибирования дыхательной цепи митохондрий, накапливающиеся в клетке или добавленные в среду интермедиаты цикла, способствуют сохранению дыхания митохондрий и поддержанию трансмембранного потенциала ионов водорода [Фрелих Г.А. и др., 2013; Маевский Е.И. и др., 2017].

В работе в качестве потенциальных актопротекторов были рассмотрены новые фармакологические агенты – продукты взаимодействия ДМАЭ с промежуточными метаболитами цикла Кребса. После однократного введения в группах животных, получавших ДМАЭ-сукцинат, произошло увеличение времени вынужденного плавания с грузом, что говорит о повышении выносливости животных под влиянием данного соединения.

Курсовое введение веществ осуществлялось на фоне тренирующих нагрузок. В ходе исследования было установлено, что тренировочный процесс вносит вклад в увеличение как статической, так и динамической работоспособности, а также прирост мышечной массы экспериментальных животных, что подтверждает эффективность выбранного режима тренировок.

Курсовое введение ДМАЭ-L-малата за 30 минут до физической нагрузки привело к увеличению динамической выносливости. В группе животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат в режиме «до физической нагрузки» отмечено увеличение статической выносливости.

В режиме введения исследуемых соединений «после физической нагрузки» спустя 4 недели эксперимента произошло увеличение динамической выносливости у групп, получавших ДМАЭ-фумарат и ДМАЭ-L-малат. В данном режиме введения отмечено увеличение статической выносливости лабораторных

животных у групп, получавших ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-L-малат и ДМАЭ-сукцинат. Все результаты сопоставимы с показателями, полученными в группе животных, получавших этилтиобензимидазол.

Таким образом, наиболее перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных актопротекторов можно назвать малат- и кетоглутарат-содержащие производные ДМАЭ: 2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2L)-3-карбоксив-2-гидроксивпропаноат (ДМАЭ-L-малат) и 2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 4-карбоксив-2-оксобутаноат (ДМАЭ-кетоглутарат) (Таблица 57).

Таблица 57 – Фармакологическая активность исследуемых соединений

Группа	Однократное введение	Курсовое введение «до тренировки» (4 недели)	Курсовое введение «после тренировки» (4 недели)	Курсовое введение «до/после тренировки» (4 недели)
Этилтио-бензимидазол	повышает ПП с грузом на 89%*	–	Повышает ДВ на 48%*, не оказывает выраженного влияния на СВ	отсутствие психостимулирующего и анксиогенного действия
ДМАЭ-L-малат	отсутствие влияния	повышает ДВ на 61%*, отсутствие влияния на СВ и ТМВ	повышает СВ на 19%*, повышает ДВ на 33%*, тенденция к повышению ТМВ	отсутствие психостимулирующего и анксиогенного действия
ДМАЭ-кетоглутарат	тенденция к повышению ПП с грузом	повышает СВ на 20%*, тенденция к	повышает СВ на 21%*, тенденция к	отсутствие психостимулирующего и анксиогенного

Группа	Однократное введение	Курсовое введение «до тренировки» (4 недели)	Курсовое введение «после тренировки» (4 недели)	Курсовое введение «до/после тренировки» (4 недели)
		повышению ДВ, отсутствие влияния на ТМВ	повышению ДВ, увеличивает ТМВ на 18%*	действия
ДМАЭ-сукцинат	повышает ПП с грузом на 92%*	повышает СВ на 12%*, тенденция к повышению ДВ, отсутствие влияния на ТМВ	повышает СВ на 16%*, тенденция к повышению ДВ, увеличивает ТМВ на 25,5%*	отсутствие психостимулирующего и анксиогенного действия
ДМАЭ-фумарат	отсутствие влияния	тенденция к повышению ДВ, отсутствие влияния на ТМВ	повышает ДВ на 34%*, отсутствие влияния на СВ и ТМВ	отсутствие психостимулирующего и анксиогенного действия

Примечания: * – статистически значимые отличия по сравнению с контрольной группой; ПП – продолжительность плавания; СВ – статическая выносливость; ДВ – динамическая выносливость; ТМВ – толщина мышечных волокон.

ВЫВОДЫ

1. Однократное введение ДМАЭ-соединений не оказывает влияния на время вынужденного плавания с грузом, за исключением ДМАЭ-сукцината, статистически значимо увеличивающего этот показатель на 92% ($p < 0,05$), что говорит об отсутствии у этих соединений класс-эффекта мобилизующего типа действия на работоспособность.

2. Влияние исследуемых соединений на статическую выносливость при курсовом введении до физической нагрузки характеризовалось её статистически значимым увеличением на 4-й неделе наблюдений в группах животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат (на 20% по сравнению с контрольной группой, $p < 0,0001$) и ДМАЭ-сукцинат (на 12% по сравнению с контрольной группой, $p = 0,003$).

При курсовом введении исследуемых соединений после физической нагрузки статистически значимые различия по сравнению с группой контроля с на 4-й неделе были установлены для групп животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат (статическая выносливость выше на 21%, $p < 0,0001$) и ДМАЭ-L-малат (статическая выносливость выше на 19 %, $p < 0,0001$) и ДМАЭ-сукцинат (статическая выносливость выше на 16 %, $p = 0,001$). Наибольшее влияние на статическую выносливость при обоих схемах введения оказал ДМАЭ-кетоглутарат.

3. Влияние на динамическую выносливость спустя 4 недели тренировок при введении исследуемых соединений перед тренировками оказал только ДМАЭ-L-малат, превзойдя показатели контрольной группы на 60,8% ($p = 0,011$).

При курсовом введении исследуемых соединений после тренировки на 4-й неделе наблюдений наибольший эффект продемонстрировали группы, получавшие ДМАЭ-фумарат и ДМАЭ-L-малат: динамическая выносливость в этих группах была статистически значимо выше, чем в группе контроля на 34 % ($p = 0,013$) и 33 % ($p = 0,013$) соответственно. Наибольшее влияние на динамическую выносливость при обоих схемах введения оказал ДМАЭ-L-малат.

4. ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-кетоглутарат оказали влияние на структуру скелетной мышечной ткани при курсовом введении в режиме «после тренировки», вызывая увеличение толщины мышечных волокон бедренной мышцы на 20,3% ($p=0,001$) и 15,3% ($p=0,035$) соответственно.

5. Все производные ДМАЭ, содержащие интермедиаты цикла трикарбоновых кислот, при курсовом введении не оказали влияния на двигательную и поисково-исследовательскую активность, а также общий уровень тревожности экспериментальных животных, что говорит об отсутствии у них анксиогенного действия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая выявленную у исследуемых производных диметиламиноэтанола, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот, актопротекторную активность имеет смысл рекомендовать проведение дальнейших исследований данных соединений.

Изучаемые соединения показали наибольшую эффективность при курсовом введении. Дальнейшее изучение мобилизующего типа действия на работоспособность при однократном введении потенциально перспективно для сукцинат-содержащего производного диметиламиноэтанола 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбоксипропаноата (ДМАЭ-сукцинат).

Наиболее оптимальной схемой для курсового введения данных соединений является их использование после физической нагрузки, как средств восстанавливающего типа. При этом наиболее перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных актопротекторов можно назвать: 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2L)-3-карбокси-2-гидроксипропаноат (ДМАЭ-L-малат) и 2-[(3-карбоксипропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 4-карбокси-2-оксобутаноат (ДМАЭ-кетоглутарат).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	—	Аденозинтрифосфорная кислота
ГАМК	—	Гамма-аминомасляная кислота
ГОМК	—	Гамма-оксимасляная кислота
ГЭБ	—	Гематоэнцефалический барьер
ДВ	—	Динамическая выносливость
ДИ	—	Доверительный интервал
ДМАЭ	—	Диметиламиноэтанол (диметилэтаноламин)
ДМАЭ-кетоглутарат	—	2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 4-карбоксив-2-оксобутаноат
ДМАЭ-L-малат	—	2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2L)-3-карбоксив-2-гидроксивпропаноат
ДМАЭ-сукцинат	—	2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбоксивпропаноат
ДМАЭ-фумарат	—	2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2E)-3-карбоксивпроп-2-еноат
ИКР	—	Интерквартильный размах
НАД	—	Никотинамидадениндинуклеотид (окисленная форма)
НАДН	—	Никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма)
цАМФ	—	Циклический аденозинмонофосфат
ПП	—	Продолжительность плавания
СВ	—	Статическая выносливость
сек.	—	Секунды
ФАД	—	Флавинадениндинуклеотид (окисленная форма)
ФАДН ₂	—	Флавинадениндинуклеотид (восстановленная форма)
ЦНС	—	Центральная нервная система
ЦТК	—	Цикл трикарбоновых кислот
Mean	—	Среднее арифметическое значение
N	—	Количество животных
SD	—	Standard Deviation (стандартное отклонение)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аливердиева, Д.А. Транспортёры дикарбоксилатов и модельные пороформеры в биологических мембранах : автореф. дисс... доктора биологических наук: 1.5.4. / Аливердиева Динара Алиевна // М. – 2022. – 50 с.
2. Аршавский, И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И.А. Аршавский. – М.: Изд-во Наука, 1982. – 270 с.
3. Бальхаев, И.М. Актопротекторная активность адаптогенов природного происхождения / И.М. Бальхаев, Л.Н. Шантанова, А.С. Тулесонова // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 100-103.
4. Бахтиярова, Ш.К. Поведение животных в различных тестах / Ш. К. Бахтиярова, У.Н. Капышева, Н.Т. Аблайханова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2017. – № 8 (1). – С. 92-96.
5. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: Пер. с англ. / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. – М.: Изд-во «Высшая школа», 1991. – 399 с.
6. Бобков, Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.М. Виноградов, В.Ф. Катков и др. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
7. Болотова, В.Ц. Изыскание соединений с актопротекторной активностью среди производных аминокетанола с кислотами цикла Кребса / В.Ц. Болотова, Е.Б. Шустов, С.В. Оковитый // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 4. – С. 28-35.
8. Болотова, В.Ц. Разработка нового ноотропного препарата на основе производных фумаровой кислоты / В.Ц. Болотова // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2019. – Т. 20. – С. 145-150.
9. Болотова В.Ц. Разработка нового ноотропного препарата на основе этаноламина, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... доктора фарм. наук. СПб.: Б.и., 2023.- 43 с.

10. Букатин, М.В. Влияние производных бензимидазола на репродуктивную систему крыс-самцов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.06 / Букатин Михаил Владимирович. – Волгоград, 2013. – 24 с.

11. Васильева, Е.В. Влияние ноотропных средств на поведение мышей С57Бб/6 и BALB/c в крестообразном лабиринте / Е.В. Васильева, Р.М. Салимов, Г.И. Ковалёв // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75. – № 7. – С. 32-37.

12. Виноградов, В.М. Фармакологическая защита головного мозга от гипоксии / В.М. Виноградов, Б.И. Криворучко // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2001. – № 1. – С. 27-37.

13. Виноградов, В.М. Фармакологическая стратегия адаптации. Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации / В.М. Виноградов, Ю.Г. Бобков. – М., 1986. – С. 3-11.

14. Волков, Н.И. Биоэнергетика спорта / Н.И. Волков, В.И. Олейников. – М.: Изд-во «Советский спорт», 2011. – 159 с.

15. Воронина, Т.А. Ноотропные и нейропротекторные средства / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – № 70 (4). – С. 44-58.

16. Воронков, А.В. Изучение влияния АТАСЛ на физическое и психическое состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок / А.В. Воронков, В.Т. Абаев, Э.Т. Оганесян и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – 628 с.

17. Ганьшина, Т.С. Влияние эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она на сосудистые когнитивные нарушения, вызванные глобальной преходящей ишемией мозга у крыс / Т.С. Ганьшина, Е.В. Курза, Е.В. Васильева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – № 6. – С. 3-7.

18. Гищак, Т.В. Спортивная фармакология и диетология / Под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной. – М., СПб. – К.: Диалектика, 2008. – 249 с.

19. Глотов, Н.А. Влияние гипоксии и глутаминовой кислоты на содержание кетокислот в миокарде и почках крыс / Н.А. Глотов, Л.Т. Шмелева // Украинский биохимический журнал – 1973. – № 5. – С. 605-608.

20. Голибродо, В.А. Исследование когнитивных способностей лабораторных мышей с использованием генетических моделей : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.06 / Голибродо Василиса Антоновна. – Москва, 2014. – 27 с.

21. Горчакова, Н.А. Фармакология спорта / Под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Л. Сейфуллы. – К.: Олимп. лит-ра, 2010. – 640 с.

22. Грецкий, С.В. Использование растительного сырья при создании препаратов актопротекторного действия / С.В. Грецкий, Л.А. Павлова // Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. – 2015. – № 1. – С. 40-47.

23. Денисенко, О.В. Фармакология на этапах подготовки спортсменов // О.В. Денисенко // Перспективные направления в области физической культуры, спорта и туризма. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Нижневартовск: Изд-во НГУ, 2012. – С. 149-153.

24. Денисенко, Ю.П. Миорелаксация в повышении эффективности специальной подготовки спортсменов / Ю.П. Денисенко, Ю.В. Высочин, Ю.В. Гордеев и др. // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. – 2015. – № 1. – С. 121-126.

25. Дудченко, А.М. Регуляторная роль митохондриальных ферментов при адаптации к периодической нормобарической гипоксии / А.М. Дудченко, Т.А. Цыбина, Э.Л. Германова и др. // Материалы XII Международного симпозиума «Экологофизиологические проблемы адаптации» – М.: Изд-во РУДН, 2007. – С. 155-157.

26. Дунаев, В.В. Влияние солей яблочной кислоты на физическую работоспособность и ее восстановление после истощающей мышечной

деятельности / В.В. Дунаев, В.С. Тишкин, Н.П. Милонова и др. // Фармакология и токсикология. – 1988. – Т. 51. – № 3. – С. 18-21.

27. Еганов, А.В. Средства восстановления работоспособности занимающихся спортивными видами единоборств / А.В. Еганов, Л.М. Куликов // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – № 6. – С. 35-37.

28. Елькин, А.И. Влияние этомерзола и бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после истощающих физических нагрузок / А.И. Елькин, В.Б. Иванов, А.С. Лосев // Здоровье в XXI веке: материалы Всерос. науч.-практ. конф. Тула, 2000. – С. 102.

29. Зорина, З.А. Зоопсихология. Элементарное мышление животных / З.А. Зорина, И.И. Полетаева. – М.: «Аспект Пресс», 2001. – 320 с.

30. Зорина, З.А. Основы этологии и генетики поведения / З.А. Зорина, И.И. Полетаева, Ж.И. Резникова. – М.: Изд-во МГУ, 1999. – С. 323.

31. Иваницкий, Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма / Ю.Ю. Иваницкий, А.И. Головкин, Г.А. Сафронов. – СПб.: Лань, 1998. – 82 с.

32. Иоффе, М.Е., Плетнева, Е.В., Сташкевич, И.С. Функциональная межполушарная асимметрия / Под ред. В.Ф. Фокина // Научный мир. – М., 2004. – С. 80-97.

33. Калинин, Л.А. Окислительный стресс при занятиях физической культурой: методы диагностики и коррекции антиоксидантного статуса / Л.А. Калинин, Е.А. Стаценко, А.Г. Пономарева и др. // Вестник спортивной науки. – 2014. – № 1. – С. 31-35.

34. Капанадзе, Г.Д. Экспериментальная оценка эффективности рецептуры «Миоактивфорсаж» в условиях высоких физических нагрузок в тесте принудительного бега крупных лабораторных животных / Г.Д. Капанадзе, В.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов и др. // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 60-65.

35. Каркищенко, В.Н. Методики изучения физиологических функций лабораторных животных для доклинических исследований в спортивной

медицине / В.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, Л.Х. Казакова и др. // Биомедицина. – 2012. – № 4. – С. 15-21.

36. Каркищенко, В.Н. Оценка физической выносливости мелких лабораторных животных на фоне применения спортивного питания «Миоактивфорсаж» / В.Н. Каркищенко, И.А. Берзин, Н.В. Касинская и др. // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 66-69.

37. Каркищенко, В.Н. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / В.Н. Каркищенко, Г.Д. Капанадзе, С.Е. Деньгина и др. // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 72–74.

38. Каркищенко, Н.Н. Кинезогидродинамическая модель для оценки выносливости и работоспособности лабораторных животных / Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2012. – № 4. – С. 6-14.

39. Каркищенко, Н.Н. Методические рекомендации ФМБА России. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. – М., 2017. – 134 с.

40. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Т. 1. Векторы экстраполяции / Под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. – М., СПб.: Айсинг, 2013. – 288 с.

41. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Т. 2. Векторы фармакопротекции / Под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. – М., СПб.: Айсинг, 2014а. – 448 с.

42. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Т. 3. Векторы фармакорегулирования / Под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. – М., СПб.: Айсинг, 2014б. – 356 с.

43. Каркищенко, Н.Н. Очерки спортивной фармакологии. Т. 4. Векторы энергообеспечения / Под ред. Н.Н. Каркищенко, В.В. Уйба. – М., СПб.: Айсинг, 2014в. – 296 с.

44. Каркищенко, Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: Профиль-2С, 2010. – 358 с.

45. Каркищенко, Н.Н. Фармакология процессов адаптации и переносимости предельных нагрузок в спорте и режимах работы «до отказа»: второй тайм для дженериков / Н.Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 6-23.

46. Кашуро, В.А. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии / В.А. Кашуро, В.Б. Долго-Сабуров, В.А. Башарин и др. // Биомедицинский журнал. – 2010. – Т. 11. – С. 611-634.

47. Клочков, А.В. Развитие выносливости: методические рекомендации / А.В. Клочков, Л.Г. Баранов. – Могилев: МГУ имени А.А. Кулешова, 2017. – 30 с.

48. Ковалёв, Г.И. Нейрорецепторный профиль и поведение субпопуляций мышей CD-1, различающихся устойчивостью внимания / Г. И. Ковалёв, Р. М. Салимов, Н. А. Сухорукова и др. // Нейрохимия, 2020. – Т. 37. – № 1. – С. 15-23.

49. Ковалёв, Г.И. Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразных лабиринтов с помощью факторного анализа / Г. И. Ковалёв, Е. В. Васильева, Р.М. Салимов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69. – № 1. – С. 123-130.

50. Кондрашова, М.Н. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве: сборник статей / М.Н. Кондрашова, Ю.Г. Каминский, Е.И. Маевский. – Пущино: НЦБИ, 1996. – 300 с.

51. Кондрашова, М.Н. Янтарная кислота в скелетных мышцах при интенсивной деятельности и в период отдыха / М.Н. Кондрашова, Н.Р. Чаговец // Докл. АН СССР. – 1971. – Т. 198. – № 1. – С. 243-46.

52. Кочеткова, Е.Ф. Физическая работоспособность и генетическая детерминируемость / Е.Ф. Кочеткова, О.Н. Опарина // МНИЖ. – 2014. – № 1-1. – С. 14-16.

53. Кравченко, Е.В. Исследование возможных побочных эффектов ноопепта в эксперименте / Е.В. Кравченко, О.Г. Киркевич, Р.У. Островская и др. //

Ксенобиотики и живые системы: материалы III Международной научной конференции. – Минск, 2008. – С. 81-83.

54. Кручинский, Н.Г. Основные задачи и направления развития спортивной фармакологии / Н.Г. Кручинский, М.П. Королевич, Е.А. Стаценко // Здоровье для всех. – 2009. – № 1. – С. 56-57.

55. Кудрин, И.Д. Методические рекомендации по психофармакологической коррекции состояний боеспособности личного состава вооруженных сил СССР / И.Д. Кудрин, В.М. Виноградов, А.Д. Зюбан и др. – М., 1987. – 33 с.

56. Куликов, В.П. Потребность в двигательной активности. Физиология. Валеология. Реабилитология / В.П. Куликов, В.И. Киселев. – Новосибирск: Изд-во Наука, 1998. – 149 с.

57. Кулиненков, О.С. Фармакология спорта в Таблицах и схемах / О.С. Кулиненков. – М.: Изд-во «Советский спорт», 2011. – 192 с.

58. Купко, Е.Н. Анализ фармакологических подходов к повышению физической работоспособности спасателей в условиях чрезвычайных ситуаций / Е.Н. Купко, Б.А. Гусова, М.В. Молчанов и др. // Фармация и фармакология. – Т. 2. – № 6. – 2014. – С. 88-91.

59. Лазарев, Н.В. Об истинной общей адаптационной реакции // Мат. конф. по пробл. адаптации, тренировки и др. способам повышения устойчивости организма. – Винница, 1962. – С. 10-11.

60. Ливанов, Г.А. Роль нарушений системы антиоксидантной защиты в формировании критических состояний у пациентов с острыми отравлениями веществами с угнетающим действием на ЦНС и возможности их коррекции препаратов реамберина / Г. А. Ливанов // Реамберин: реальность и перспективы: сб. научн. статей. – 2002. – С. 34-44.

61. Лукьянова, Л.Д. Анализ действия энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих в себя гипоксическую компоненту / Л.Д. Лукьянова // Патогенез. – 2008. – Т. 6. – № 3. – С. 40-41.

62. Лукьянова, Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л.Д. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пушино, 2001. – С.56-69.
63. Лукьянова, Л.Д. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова // Патогенез. – 2011. – Т. 9. – № 3. – С. 4-14.
64. Лукьянова, Л.Д. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. – М., 2004. – С. 275-279.
65. 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.
66. Макарова, Г.А. Фармакологическое обеспечение спортивной деятельности: реальная эффективность и спорные вопросы / Г.А. Макарова – М.: Изд-во «Советский спорт», 2013. – 231 с.
67. Мамаев, Д.В. Изучение механизма функционирования дикарбоксилатного транспортера митохондрий : автореф. дисс. ... кандидата биологических наук : 03.00.04 / Мамаев Дмитрий Владимирович // М. – 2003. – 28 с.
68. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / А.Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1981. – Т. 31. – № 2. – С. 301-307.
69. Медик, В.А. Статистика в медицине и биологии : руководство / В.А. Медик, М.С. Токмачев, Б.Б. Фишман. – М.: Медицина, 2000. – Т. 1. – 454 с.
70. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Изд-во Гриф и К, 2012. – 944 с.
71. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.1 : Основы биохимии, строение и катализ / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. – 3-е изд., испр. – М. : Лаборатория знаний, 2017. – 694 с.

72. Оковитый, С.В. Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения / С.В. Оковитый // Психофармакология и биологическая наркология. – 2003. – Т. 3. – № 1-2. – С. 510-516.

73. Оковитый, С.В. Антигипоксанты в современной клинической практике / С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов и др. // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 63-68.

74. 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.

75. Оковитый, С.В. Применение сукцинатов в спорте / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015а. – Т. 92. – № 6. – С. 59-65.

76. Оковитый, С.В., Работоспособность. Утомление. Коррекция : монография / С.В. Оковитый, Е.Б. Шустов, В.Ц. Болотова. – Москва : КноРус, 2019. – 329 с.

77. Оковитый, С.В. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии / С.В. Оковитый, С.В. Радько, Е.Б. Шустов // Химико-фармацевтический журнал. – 2015б. – Т. 49. – № 9. – С.24-28.

78. Оковитый, С.В. Сукцинаты как быстродействующие корректоры астении / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Фарматека. – 2017. – № 4. – С. 67-71.

79. Олейник, С.А. Антигипоксанты в спортивной медицине и практике спортивной подготовки / С.А. Олейник, Н.А. Горчакова, Л.М. Гунина // Спортивная медицина: Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 2008. – С. 66-73.

80. Онуфриев, М.В. Коррекция нарушений свободнорадикальных процессов в мозге крыс в пострениционном периоде сукцинатом натрия / М.В. Онуфриев, Н.А. Лазарева, С.Л. Михалев и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – № 2. – С. 214-215.

81. Панкратов, В.А. Современные технологии оптимизации тренировочного процесса в спорте высших достижений / В.А. Панкратов // Теория и практика физической культуры. – 2001. – № 8. – С. 49-54.

82. Петунов, С.Г. Оценка физической работоспособности при интенсивной физической нагрузке в моделях на лабораторных животных / С.Г. Петунов, Д.В. Бобков, А.М. Лукина и др. // Сборник трудов Всероссийского симпозиума, посвященного 50-летию со дня основания ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России. – 2012. – С. 101-102.

83. Платонов, В.Н. Допинг в спорте и проблемы фармакологического обеспечения подготовки спортсменов / В.Н. Платонов, С.А. Олейник, Л.М. Гунина. – М.: Изд-во «Советский спорт», 2010. – 306 с.

84. Питкевич, Э.С. Влияние томерзола (5-этоб, этомерзола) на картину крови и морфологическое состояние органов интактных крыс / Э.С. Питкевич // Тезисы докладов XII съезда белорусского общества физиологов и II Международной научной конференции. – Минск, 2012 – С. 102.

85. Питкевич, Э.С. Проблемы фармакологии спорта / Э.С. Питкевич, Е.А. Лосицкий, Ю.Э. Питкевич // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей ГГСМУ. – Гомель, 2010. – Т. 3. – С. 198.

86. Португалов, С.Н. Перспективы развития спортивной фармакологии как направления экстремальной медицины / С.Н. Португалов // Вестник спортивной науки. – 2013. – № 5. – С. 87-90.

87. Приходько, В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый // Архив патологии. – 2021а. – Т. 83. – № 2. – С. 52-61.

88. Приходько, В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть II / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый // Архив патологии. – 2021б. – Т. 83. – № 3. – С. 62-69.

89. Радько, С.В. Влияние нового производного аминокэтанола и дикарбоновых кислот на физическую работоспособность при аэробных

тренировочных нагрузках / С.В. Радько, С. В. Оковитый, Е. О. Горшкова и др. // Биомедицина. – 2018. – № 3. – С. 101-109.

90. Саакян, И.Р. Взаимосвязь между сукцинатзависимым поглощением Ca^{2+} и переаминированием в митохондриях сердца и печени у экспериментальных животных / И.Р. Саакян, Г.Г. Саакян // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52. – № 3. – С. 287-297.

91. Сейфулла, Р.Д. Лекарства и БАД в спорте / Р.Д. Сейфулла, З.Г. Орджоникидзе. – М.: Литера, 2003. – 320 с.

92. Симонов, П.В. Мотивированный мозг / П.В. Симонов. – М.: Наука, 1987. – 237 с.

93. Слепнева, Л.В. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами / Л.В. Слепнева, Г.А. Хмылова // Трансфузиология. – 2013. – № 2. – С. 49-65.

94. Смирнов, А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты / А.В. Смирнов // Межведомственный сборник науч. трудов. «Физиологически активные вещества». – Киев, 1993. – № 25. – С. 5-9, 12.

95. Смирнов, А.В. Опыт и перспективы применения бемитила препарата из нового фармакологического класса актопротекторов / А.В. Смирнов // Новые лекарственные препараты. Экспресс - информация. – 1991. – № 7-9. – С. 33-39.

96. Смирнов, А.В. Фармакологические средства повышения физической работоспособности. Лекция. / А.В. Смирнов. – Ленинград.: Тип. ВМедА им. С.М. Кирова, 1989. – 43 с.

97. Смирнова, И.Н. Применение растительных адаптогенов, пантовых препаратов и продуктов пчеловодства у спортсменов в соревновательный период / И.Н. Смирнова, А.О. Наумов, С.В. Верещагина и др. // Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний». – Сочи: Типография ИП Кривлякин С.П., 2014. – С. 134-136.

98. Смоленский, А.В. Основные направления развития спортивной медицины на современном этапе / А.В. Смоленский // Терапевт. – 2012. – № 4. – С. 4-10.
99. Сонькин, В.Д. Проблема оценки физической работоспособности / В.Д. Сонькин // Вестник спортивной науки. – 2010. – № 2. – С. 37.
100. Соседова, Л.М. Методы комплексной оценки поведения лабораторных крыс, используемых для экспериментально-гигиенических исследований. Методические рекомендации / Л.М. Соседова, Е.А. Капустина, Н.Л. Якимова и др. – Иркутск: Изд. РИО НЦРВХ СО РАМН, 2011. – 32 с.
101. Степанов, А.Е. Производные мио-инозита нелипидной природы – получение и применение для биомедицинских целей / А.Е. Степанов, А.И. Лютик, В.И. Швец // Вестник МИТХТ. – 2011. – Т. 6. – № 2. – С. 62-65.
102. Сысоев, Ю.И. Производные этаноламина как нейропротекторные средства / Ю.И. Сысоев, И.А. Титович, С.В. Оковитый и др. // Фармация. – 2019. – Т. 68. – № 1. – С. 48-55.
103. Титович, И.А. Нейротропная активность нового производного аминокэтанола 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.
104. Худякова, Н.А. Поведенческая активность линейных и нелинейных мышей разных цветовых вариаций в тесте «Открытое поле» / Н.А. Худякова, Т.В. Баженова // Вестник Удмуртского университета. – 2012. – № 2. – С. 89-93.
105. Фрелих, Г.А. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий / Г.А. Фрелих, Н.Ю. Полommeва, А.С. Васильев и др. // СМЖ. – 2013. – № 3. – С. 7-13.
106. Цублова, Е.Г. Зависимость актопротекторного эффекта производных бензотиазола от типа заместителя в гетероцикле и вида кислотного остатка / Е.Г. Цублова, Т.Н. Иванова, В.В. Яснецов // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 4-1. – С. 245-249.

107. Чурсин, И.Г. Руководство по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава вооруженных сил СССР / Под ред. И.Г. Чурсина. – М.: Военное издательство, 1989. – 128 с.

108. Шабанов, П.Д. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолоиндольного ряда / П.Д. Шабанов, В.В. Марышева, Е.А. О-Жи-Хо // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 2. – С. 25-30.

109. Шабанов, П.Д. Адаптогены и антигипоксанты // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2003. – Т.2. – №3. – С. 50-81.

110. Шантанова, Л.Н. Актопротекторная активность средства природного происхождения / Л.Н. Шантанова, Э.А. Алексеева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 3. – С. 230-232.

111. Шахмарданова, С.А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, Я.А. Хананашвили и др. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3 – С. 16-30.

112. Шевчук, М.К. Использование методики крестообразного лабиринта для токсикологической оценки безопасности слабоалкогольных напитков / М.К. Шевчук, А.Н. Петров, Е.К. Георгианова и др. // Токсикологический вестник, 2005. – №3. – С. 25-28.

113. Шипицын, А.В. Фармакотерапия здорового человека в спорте наивысших достижений / А.В. Шипицын, А.А. Лубяко // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний». – Сочи: Типография ИП Кривлякин С.П., 2015. – С. 346-351.

114. Шустов, Е.Б. Биологическое моделирование утомления при физических нагрузках / Е.Б. Шустов, В.Ц. Болотова // Биомедицина. – 2013. – № 3. – С. 95-104.

115. Шустов, Е.Б. Гипоксия физической нагрузки: изучение у человека и лабораторных животных / Е.Б. Шустов, Н.Н. Каркищенко, В.Н. Каркищенко и др. // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 4-16.

116. Шустов, Е.Б. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием / Е.Б. Шустов, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семёнов и др. // Биомедицина. – 2015а. – № 1. – С. 18-23.

117. Шустов, Е.Б. Принципы применения и метаболические основы создания современных продуктов функционального питания спортсменов / Е.Б. Шустов // Наука в олимпийском спорте. – 2019. – № 2. – С. 46-54.

118. Шустов, Е.Б. Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств / Е.Б. Шустов, С.В. Оковитый // Биомедицина. – 2015б. – № 2. – С. 15-29.

119. Янсен, П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость: Пер. с англ. / П. Янсен. – Мурманск: Изд-во Тулома, 2006. – 160 с.

120. Яснецов, В.В. Сравнительное исследование противогипоксического, нейропротективного и обезболивающего действия сукцинатсодержащих препаратов / В.В. Яснецов, Е.П. Просвилова, Е.Г. Цублова и др. // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2012. – Т. 46. – № 6. – С. 41-45.

121. Akesson, B. Effects of analogues of ethanolamine and choline on phospholipid metabolism in rat hepatocytes / B. Akesson // Biochem J. – 1977. – Vol. 168. – № 3. – P. 401-408.

122. Aguiar, C.J. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation / C.J. Aguiar, J.A. Rocha-Franco, P.A. Sousa et al. // Cell Communication and Signaling. – 2014. – Vol. 78. – № 12. – P. 1-17.

123. Andriamampandry, C. Effect of monomethylethanolamine, dimethylethanolamine, gangliosides, isoproterenol, and 2-hydroxyethylhydrazine on the conversion of ethanolamine to methylated products by cultured chick brain neurons / C. Andriamampandry, L. Freysz, J.N. Kanfer et al. // J Neurochem. – 1991. – Vol. 56. – № 6. – P.1845-1850.

124. Bean, C. The mitochondrial protein Opa1 promotes adipocyte browning that is dependent on urea cycle metabolites / C. Bean, M. Audano, T. Varanita et al. // Nature metabolism. – 2021. – Vol. 3. – № 12. – P. 1633-1647.

125. Bendahan, D. Citrulline/Malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle / D. Bendahan, J.P. Mattei, B. Ghattas // *Br J Sports Med.* – 2002. – № 36. – P. 282-289.

126. Benet, L.Z. BDDCS, the Rule of 5 and drugability / L.Z. Benet, C.M. Hosey, O. Ursu, et al. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – Vol. 101. – P. 89-98.

127. Blin, O. Effects of dimethylaminoethanol pyroglutamate (DMAE p-Glu) against memory deficits induced by scopolamine: evidence from preclinical and clinical studies / O. Blin, C. Audebert, S. Pitel // *Psychopharmacology (Berl).* – 2009. – Vol. 207. – № 2. – P. 201-212.

128. Bowtell, J.L. Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size: functional importance for oxidative metabolism in exercising human skeletal muscle / J.L. Bowtell, S. Marwood, M. Bruce et al. // *Sports Med.* – 2007. – Vol. 37. – № 12. – P.1071-1088.

129. Breuer, J. Dual action by fumaric acid esters synergistically reduces adhesion to human endothelium / J. Breuer, S. Herich, T. Schneider-Hohendorf et al. // *Multiple Sclerosis Journal.* – 2017. – Vol. 24. – P. 1871-1882.

130. Evangelista, F.S. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice / F.S. Evangelista, P.C. Brum, J.E. Krieger // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* – 2003. – Vol. 36. – P. 1751-1759.

131. Farney, T.M. The Effect of Citrulline Malate Supplementation on Muscle Fatigue Among Healthy Participants / T.M. Farney, M.V. Bliss, C.M. Hearon et al. // *Journal of Strength and Conditioning Research.* – 2019. – Vol. 33. – № 9. – P. 2464-2470.

132. Chappell, A.J. Citrulline malate supplementation does not improve German Volume Training performance or reduce muscle soreness in moderately trained males and females / A.J. Chappell, Allwood D.M., Johns R. et al. // *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* – 2018. – Vol. 15. – № 1. – P. 42.

133. Chappell, J.B. Systems used for the transport of substrates into mitochondria / J.B. Chappell // *British Medical Bulletin.* – 1968. – № 24. – P. 150-157.

134. Cheng, F. Admet SAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties / F. Cheng, W. Li, Y. Zhou, et al. // *J. Chem. Inf. Model.* – 2012. – Vol. 52. – P. 3099-3105.

135. Cherkin, A. Effects of dimethylaminoethanol upon life-span and behavior of aged Japanese quail / A. Cherkin, M.J. Exkardt // *The Journal of Gerontology.* – 1977. – Vol. 32. – № 1. – P. 38-45.

136. Chin, R.M. The metabolite α -ketoglutarate extends lifespan by inhibiting ATP synthase and TOR / R.M. Chin, X. Fu, M.Y. Pai et al. // *Nature.* – 2014. – № 510. – P. 397-401.

137. Chiou, C.Y. Effects of α, α' -bis-(dimethylammoniumacetaldehyde diethylacetal)-*p,p'*-diacetylbiphenyl bromide (DMAE) on neuromuscular transmission / C.Y. Chiou, J.P. Long // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 1969. – Vol. 167. – № 2. – P. 344-350.

138. Choleris, E. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field / E. Choleris, A.W. Thomas, M. Kavaliers et al. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2001. – Vol. 25. – № 3. – P. 235-260.

139. Cooper, C.E. Drugs and ergogenic aids to improve sport performance / C.E. Cooper // *Essays In Biochemistry.* – 2008. – Vol. 44. – P. 1-10.

140. Cynober, L. Action of ornithine α -ketoglutarate, ornithine hydrochloride and calcium α -ketoglutarate on plasma amino acid and hormonal patterns in healthy subjects / L. Cynober, C. Coudray-Lucas, J.P. De Bandt et al. // *Journal of the American Nutrition.* – 1990. – № 9. – P. 2-12.

141. Cynober, L. Effect of ornithine α -ketoglutarate on glutamine pools in burn injury: evidence of component interaction / L. Cynober, E. Lasnier, J. Le Boucher et al. // *Intensive Care Medicine.* – 2007. – № 33. – P. 538-541.

142. Dabek, M. α -ketoglutarate (AKG) absorption from pig intestine and plasma pharmacokinetics / M. Dabek, D. Kruszewska, R. Filip et al. // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition.* – 2005. – № 89. – P. 419-426.

143. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42717.

144. Dainous, F. The incorporation of monomethylethanolamine and dimethylethanolamine in fetal brain aggregating cell culture / F. Dainous, J.N. Kanfer // *Neurochem Res.* – 1988. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-8.

145. d'Angelo, L.C. Lifestyle use of drugs by healthy people for enhancing cognition, creativity, motivation and pleasure / L.C. d'Angelo, G. Savulich, B.J. Sahakian // *British Journal of Pharmacology.* – 2017. – Vol. 174. – № 19. – P. 3257-3267.

146. Danysz, A. The influence of 2-dimethylaminethanol (DMAE) on the mental and physical efficiency in man / A. Danysz, J. Smietanski, W. Panek // *Activitas nervosa superior.* – 1967. – Vol. 9. – № 4. – P. 417.

147. Da Silva, D.K. Citrulline malate does not improve muscle recovery after resistance exercise in untrained young adult men / D.K. Da Silva, J.L. Jacinto, W.B. De Andrade et al. // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9. – P. 1132.

148. De Bandt, J.P. A randomized controlled trial of the influence of the mode of enteral ornithine a-ketoglutarate administration in burned patients / J.P. De Bandt, C. Coudray-Lucas, N. Lioret et al. // *Journal of Nutrition.* – 1998. – № 128. – P. 563-569.

149. de Vadder, F. Gut-brain signaling in energy homeostasis: the unexpected role of microbiota-derived succinate / F. de Vadder, G. Mithieux // *Journal of Endocrinology.* – 2018. – № 236. – P. 105-108.

150. de Vadder, F. Microbiota-Produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis / F. de Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, C. Zitoun et al. // *Cell Metabolism,* – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 151-157.

151. Dimpfel, W. Efficacy of dimethylaminoethanol (DMAE) containing vitamin-mineral drug combination on EEG patterns in the presence of different emotional states / W. Dimpfel, W. Wedekind, I. Keplinger // *European Journal of Medical Research.* – 2003. – № 30. – P. 183-191.

152. Donati, L. Nutritional and clinical efficacy of ornithine alpha-ketoglutarate in severe burn patients / L. Donati, F. Ziegler, G. Pongelli et al. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1999. – № 18. – P. 307-311.

153. Dormard, Y. Pharmacokinetic study of maleate acid of 2-(N,N-dimethylaminoethanol-14C1)-cyclohexylpropionate (cyprodenate) and of N,N-dimethylaminoethanol-14C1 in animals / Y. Dormard, J.C. Levron, A. Benakis // *Arzneimittelforschung*. – 1975. – Vol. 25. – № 2. – P. 194-201.

154. Fernández-Lázaro, D. Iron and physical activity: Bioavailability enhancers, properties of black pepper (bioperine®) and potential applications / D. Fernández-Lázaro, J. Mielgo-Ayuso, A. Córdova Martínez et al. // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 6. – P. 1886.

155. Filip, R. The absorption, tissue distribution and excretion of enterally administered alpha-ketoglutarate in rats / R. Filip, S.G. Pierzynowski // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. – 2008. – № 92. – P. 182-189.

156. Franchini, E. Assessment of the Anaerobic Speed Reserve during Specific High-Intensity Exercise in Judo Athletes / E. Franchini, R.L. Kons, V.L.G. Panissa et al. // *Journal of Science in Sport and Exercise*. – 2021. – P. 1-9.

157. Gonzalez, A.M. Acute effect of citrulline malate supplementation on upper-body resistance exercise performance in recreationally resistance-trained men / A.M. Gonzalez, R.W. Spitz, J.J. Ghigiarelli et al. // *Journal of Strength and Conditioning Research*. – 2018. – Vol. 32. – № 11. – P. 3088-3094.

158. Gragnani, A. Dimethylaminoethanol affects the viability of human cultured fibroblasts / A. Gragnani, F.B. Giannoccaro, C.S. Sobral et al. // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2007. – Vol. 31. – № 6. – P. 711-718.

159. Guerreiro, L.F. Swimming Physical Training in Rats: Cardiovascular Adaptation to Exercise Training Protocols at Different Intensities / L.F. Guerreiro, A.A. Pereira, C.N. Martins et al. // *Journal of Exercise Physiologyonline*. – 2015. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-12.

160. Haidar, N.E. Incorporation of [3H]ethanolamine into acetylcholine by a human cholinergic neuroblastoma clone / N.E. Haidar, M. Carrara, C. Andriamampandry // *Neurochemical Research*. – 1994. – Vol.19. – № 1. – P. 9-13.
161. Haneke, K. Dimethylethanolamine (DMAE) [108-01-0 and Selected Salts and Esters. Review of Toxicological Literature (Update)] / K. Haneke // *National Institute of Environmental Health Sciences*. – 2002. – 114 p.
162. He, W. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors / W. He, F. J.-P Miao, D. C.-H. Lin et al. // *Nature*. – 2004. – № 429. – P. 188.
163. Hochschild, R. Effect of dimethylaminoethyl p-chlorophenoxyacetate on the lifespan of male Swiss Webster albino mice / R. Hochschild // *Experimental gerontology*. – 1973. – Vol. 8. – № 4. – P. 177.
164. Indika, P.M. The effect of iron supplements on lung vital capacity in soccer school / P.M. Indika // *1st International Conference on Sport Sciences, Health and Tourism (ICSSHT 2019)*. – Atlantis Press, 2021. – P. 351-354.
165. Isaksson, A. DMAE – a new central-stimulating psychopharmacoon? Clinical trials using the doubleblind method / A. Isaksson, C. Morsing // *Sven Lakartidn*. – 1963. – Vol. 3. – № 60. – P. 1917-1932.
166. Jeevanandam, M. Ornithine alphaketoglutarate (OKG) supplementation is more effective than its components in traumatized rats / M. Jeevanandam, N.J. Holaday, S.R. Petersen // *Journal of Nutrition*. – 1996. – № 126. – P. 2141–2150.
167. Jeevanandam, M. Substrate fuel kinetics in enterally fed trauma patients supplemented with ornithine alpha ketoglutarate / M. Jeevanandam, S.R. Petersen // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1999. – № 18. – P. 209-217.
168. Jope, R.S. Dimethylaminoethanol (deanol) metabolism in rat brain and its effect on acetylcholine synthesis / R.S. Jope, D.J. Jenden // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1979. – Vol. 211. – № 3. – P. 472-479.
169. Junghans, P. Intraduodenal infusion of a-ketoglutarate decreases whole body energy expenditure in growing pigs / P. Junghans, M. Derno, S. Pierzynowski et al. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2006. – № 25. – P. 489-496.

170. Koivunen, P. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation / P. Koivunen, S. Lee, C.G. Duncan et al. // *Nature*. – 2012. – № 483. – P. 484-488.

171. Krebs, H.A. Metabolism of amino-acids: the synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues / H.A. Krebs // *Biochemical Journal*. – 1935. – № 29. – P. 1951-1969.

172. Krebs, H.A. The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues / H.A. Krebs, W.A. Johnson // *FEBS Lett* 117 Suppl:K1–K10 reprint from *Enzymologia* 1937. – 1980. – № 4. – P. 148-156.

173. Latz, A. Swimming performance of mice as affected by antidepressant drugs and baseline levels / A. Latz, C. Kornetsky, G. Bain et al. // *Psychopharmacologia (Berl.)*. – 1966. – Vol. 10. – № 1. – P. 67-88.

174. Le Boucher, J. Ornithine alphaketoglutarate modulates tissue protein metabolism in burn-injured rats / J. Le Boucher, C. Obled, M.C. Farges et al. // *American Journal of Physiology*. – 1997. – № 273. – P. 557-563.

175. Lemere, F. Deanol (deaner) a new cerebral stimulant for the treatment of neurasthenia and mild depression: a preliminary report / F. Lemere, J.H. Lasater // *American Journal of Physiology*. – 1958. – Vol. 114. – № 7. – P. 655-656.

176. Levin, E.D. Effects of nicotinic dimethylaminoethyl esters on working memory performance of rats in the radial-arm maze / E.D. Levin, J.E. Rose, L. Abood // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 1995. – Vol. 51. – № 2-3. – P. 369-373.

177. Levine, L.J. 2-dimethylaminoethanol bitartrate in depressive illnesses and chronic schizophrenia / L.J. Levine // *LANCET*. – 1960. – P. 653.

178. Lohr, J. Effect of dimethylaminoethanol, an inhibitor of betaine production, on the disposition of choline in the rat kidney / J. Lohr, M. Acara // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1990. – Vol. 252. – № 1. – P. 154-158.

179. MacKenzie, E.D. Cell-permeating α -ketoglutarate derivatives alleviate pseudohypoxia in succinate dehydrogenase-deficient cells / E.D. MacKenzie, M.A. Selak, D.A. Tennant et al. // *Molecular and Cellular Biology*. – 2007. – № 27. – P. 3282-3289.

180. Malanga, G. New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger / G. Malanga // *Drug Metabolism Letters*. – 2012. – Vol. 6. – № 1. – P. 54-59.
181. Mangus, B.C. Pharmacology application in athletic training / B.C. Mangus, M.G. Miller. – Philadelphia: F.A. Davis Company, 2005. – 235 p.
182. Marques-Aleixo, I. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms / I. Marques-Aleixo, P.J. Oliveira, P.I. Moreira et al. // *Progress in Neurobiology*. – 2012. – Vol. 99. – № 2. – P. 149-162.
183. Maurer, J. Signals from the Circle: Tricarboxylic Acid Cycle Intermediates as Myometabokines / J. Maurer, M. Hoene, C. Weigert // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 474. – № 11. – P. 1-15.
184. McCormick, R. Refining treatment strategies for iron deficient athletes / R. McCormick, M. Sim, B. Dawson et al. // *Sports Medicine*. – 2020. – Vol. 50. – P. 2111-2123.
185. Miller, E. Dimethylanminoethanol in the treatment of blepharospasm / E. Miller // *The New England Journal of Medicine*. – 1973. – Vol. 289. – № 13. – P. 697.
186. Mills, E.L. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis / E.L. Mills, K.A. Pierce, M.P. Jedrychowski et al. // *Nature*. – 2018. – № 560. – P. 102-106.
187. Mizuno, N. Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways / N. Mizuno, H. Itoh // *Neurosignals*. – 2009. – № 17. – P. 42-54.
188. Moinard, C. Ornithine a-ketoglutarate supplementation influences motor activity in healthy rats / C. Moinard, V. Dauge, L. Cynober // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2004. – № 23. – P. 485-490.
189. Monne', M. The mitochondrial oxoglutarate carrier: from identification to mechanism / M. Monne', D.V. Miniero, V. Iacobazzi et al. // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. – 2013. – № 45. – P. 1-13.

190. Moriarty, J.D. Clinical uses of deanol (deaner): a new type of psychotropic drug / J.D. Moriarty, J.C. Mebane // *American Journal of Psychiatry*. – 1959. – Vol. 115. – № 10. – P. 941-942.

191. Morrow, R.M. Mitochondrial energy deficiency leads to hyperproliferation of skeletal muscle mitochondria and enhanced insulin sensitivity / R.M. Morrow, M. Picard, O. Derbeneva et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – № 114 (10). – P. 2705-2710.

192. Newsholme, P. Glutamine and glutamate - their central role in cell metabolism and function / P. Newsholme, J. Procopio, M.M. Ramos Lima et al. // *Cell Biochemistry & Function*. – 2003. – № 21. – P.1-9.

193. Novak, C.M. The use of a running wheel to measure activity in rodents: relationship to energy balance, general activity, and reward / C.M. Novak, P.R. Burghardt, J.A. Levine // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2012. – № 36 (3). – P. 1001-1014.

194. Oh, S. Actoprotectors. New class of pharmacological agents / S. Oh, S. Oliynyk. – Seoul: Aprerio Publishing, 2015. – 150 p.

195. Oh, S. The Pharmacology of Actoprotectors: Practical application for improvement of mental and physical performance / S. Oh, S. Oliynyk // *Biomolecules & Therapeutics*. – 2012. – № 5. – P. 446-456.

196. Overbye, M. Review of pharmacology, doping and sports: a scientific guide for athletes, coaches, physicians, scientists and administrators / M. Overbye // *Journal of Sport History*. – 2010. – Vol. 37. – № 1. – P. 166-167.

197. Owen, O.E. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function / O.E. Owen, S.C. Kalhan, R.W. Hanson // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – № 277. – P. 30409-30412.

198. Palmieri, F. Kinetics and specificity of the oxoglutarate carrier in rat-liver mitochondria / F. Palmieri, E. Quagliariello, M. Klingenberger // *European Journal of Biochemistry*. – 1972. – № 29. – P. 408-416.

199. Pennington, V.M. Clinical results with the use of deanol (Deaner) in schizophrenia / V.M. Pennington // American Journal of Psychiatry. – 1959. – № 116. – P. 165-166.

200. Pérez-Guisado, J. Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness / J. Pérez-Guisado, P. Jakeman // Journal of Strength and Conditioning Research. – 2010. – Vol. 24. – № 5. – P. 1215-1222.

201. Peterson, L.A. The antagonism of nicotine-induced cardiovascular responses by DMAE and DEO analogs / L.A. Peterson, F.M. Sharabi, J.P. Long et al. // European Journal of Pharmacology. – 1997. – Vol. 37. – № 2. – P. 303-310.

202. Pires, D.E.V. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graphbased signatures / D.E.V. Pires, T.L. Blundell, D.B. Ascher // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58. – P. 4066-4072.

203. Qiang, F. Effect of Malate-oligosaccharide Solution on Antioxidant Capacity of Endurance Athletes / F. Qiang // The open biomedical engineering journal. – 2015. – № 9. – P. 326-329.

204. Rebollo, M.A. Use of Deaner (deanol) in children with clinical and/or electroencephalographic epilepsy / M.A. Rebollo, M. Casas // Arch Pediatr Urug. – 1961. – № 32. – P. 514-519.

205. Reda, F.M. Use of fumaric acid as a feed additive in quail's nutrition: its effect on growth rate, carcass, nutrient digestibility, digestive enzymes, blood metabolites, and intestinal microbiota / F.M. Reda, I.E. Ismail, A.I. Attia et al. // Poultry Science. – 2021. – Vol. 100. – № 12. – P. 101493.

206. Reddy, A. pH-Gated Succinate Secretion Regulates Muscle Remodeling in Response to Exercise / A. Reddy, L.H.M. Bozi, O.K. Yaghi et al. // Cell. – 2020. – Vol. 183. – № 1. – P. 62-75.

207. Rybal'chenko, V.K. The surface-active properties of dimethylethanolamine and its effect on the ecto-ATPase activity of plasma membranes / V.K. Rybal'chenko, S.A. Lukoshko, G.V. Ostrovskaia et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1991. – Vol. 111. – № 2. – P. 157-159.

208. Saparbaevna, R.R. Physiological ergogenic medicines: Modern trends of application in the training of athletes / R.R. Saparbaevna, E.R. Allanazarovna, O. Nawbahar // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. – 2020. – T. 7. – № 3. – P. 2020.

209. Se'gaud, F. Pretreatment of starved rats with ornithine α -ketoglutarate: effects on hepatic mRNA levels and plasma concentrations of three liversecreted proteins / F. Se'gaud, B. Lardeux, M.C. Alexandre-Gouabau et al. // *Nutrition*. – 2005. – № 21. – P. 732-739.

210. Sergio, W. Use of DMAE (2-dimethylaminoethanol) in the induction of lucid dreams / W. Sergio // *Med Hypotheses*. – 1988. – Vol. 26. – № 4. – P. 255-257.

211. Sherar, L.B. Adolescent Biological Maturity and Physical Activity: Biology Meets Behavior / L.B. Sherar, S.P. Cumming, J.C. Eisenmann et al. // *Pediatric Exercise Science*. – 2010. – № 22 (3). – P. 332-349.

212. Shipkowski, K.A. Comparative disposition of dimethylaminoethanol and choline in rats and mice following oral or intravenous administration / K.A. Shipkowski, J.M. Sanders, J.D. McDonald et al. // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2019. – P. 51.

213. Shipkowski, K.A. NTP Developmental and Reproductive Toxicity Technical Report on the Prenatal Development Studies of Dimethylaminoethanol Bitartrate (CASRN 5988-51-2) in Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) Rats (Gavage Studies) / K.A. Shipkowski, V.L. Sutherland, L.J. Betz et al. // *NTP Developmental and Reproductive Toxicity Reports*. – 2020. – 92 p.

214. Smith, E.S. Methodology review: A protocol to audit the representation of female athletes in sports science and sports medicine research / E.S. Smith, A.K. McKay, K.E. Ackerman et al. // *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. – 2022. – Vol. 32. – № 2. – P. 114-127.

215. Sureda, A. Arginine and citrulline supplementation in sports and exercise: ergogenic nutrients? / A. Sureda, A. Pons // Lamprecht M (ed): *Acute Topics in Sport Nutrition*. Med Sport Sci. Basel, Karger. – 2012. – Vol. 59. – P. 18-28.

216. Tadini, K.A. In vivo skin effects of a dimethylaminoethanol (DMAE) based formulation / K.A. Tadini, P.M. Campos // *Pharmazie*. – 2009. – Vol. 64. – № 12. – P. 818-822.

217. Tang, H. The psoriasis drug monomethylfumarate is a potent nicotinic acid receptor agonist / H. Tang, J.Y. Lu, X. Zheng et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2008. – Vol. 375. – P. 562-565.

218. Thevis, M. Annual banned-substance review: analytical approaches in human sports drug testing / M. Thevis, T. Kuuranne, H. Geyer et al. // *Drug Testing and Analysis*. – 2014. – Vol. 6. – № 1-2. – P. 164-184.

219. Tokonami, N. Alpha-Ketoglutarate regulates acid-base balance through an intrarenal paracrine mechanism / N. Tokonami, L. Morla, G. Centeno et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – № 123. – P. 3166-3171.

220. Toll, N. Deaneer an adjunct for treatment of schizoid and schizophrenic patients / N. Toll // *American Journal of Psychiatry*. – 1958. – Vol. 115. – № 4. – P. 366-367.

221. Vaubourdolle, M. Metabolism and kinetics of parenterally administered ornithine and aketoglutarate in healthy and burned animals / M. Vaubourdolle, A. Jardel, C. Coudray-Lucas et al. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1988. – № 7. – P. 105-111.

222. Vaubourdolle, M. Action of enterally administered ornithine alpha-ketoglutarate on protein breakdown in skeletal muscle and liver of the burned rat / M. Vaubourdolle, C. Coudray-Lucas, A. Jardel et al. // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 1991. – № 15. – P. 517-520.

223. Yuan, Y. Exercise-induced α -ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation / Y. Yuan, P. Xu, Q. Jiang et al. // *The EMBO Journal*. – 2020. – Vol. 39. – № 7. – P. 1-30.

224. Yuan, Y. Succinate promotes skeletal muscle protein synthesis via Erk1/2 signaling pathway / Y. Yuan, X. Yaqiong, X. Jingren et al. // *Molecular Medicine Reports*. – 2017. – Vol. 16. – № 5. – 7361–7366.

225. Wang, T. Succinate induces skeletal muscle fiber remodeling via SUCNR1 signaling / T. Wang, Y.Q. Xu, Y.X. Yuan // *EMBO reports*. – 2021. – T. 20. – №. 9. – P. 47892.
226. Wax, B. Acute ingestion of L-arginine alpha-ketoglutarate fails to improve muscular strength and endurance in ROTC cadets / B. Wax, J.J. Mayo, L.A Hilton et al. // *International Journal of Exercise Science*. – 2013. – Vol. 6. – №. 2. – P. 91-97.
227. Weber, B. Acute toxicity and action on the oxygen consumption of the rat of DMAE/MEP (Ag 148) / B. Weber // *Agressologie*. – 1966. – Vol. 7. – № 1. – P. 105.
228. Writoban, B. B. Ethanolamine ameliorates mitochondrial dysfunction in cardiolipin-deficient yeast cells / B. B. Writoban, C. D. Baker, J. K. Neff // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293. – № 28. – P. 10870-10883.
229. Win, S. The central role of mitochondrial metabolism in hepatic steatosis / S. Win, T.A. Than, N. Kaplowitz et al. // *Exploration of Digestive Diseases*. – 2024. – № 3. – P. 42-68.
230. Wittenberger, T. GPR99, a new G protein-coupled receptor with homology to a new subgroup of nucleotide receptors / T. Wittenberger, S. Hellebrand, A. Munck et al. // *BMC Genom.* – 2002. – № 3. – P. 17.
231. Wu, J.L. Effects of L-malate on physical stamina and activities of enzymes related to the malate-aspartate shuttle in liver of mice / J.L. Wu, Q.P. Wu, J.M. Huang et al. // *Physiological Research*. – 2007. – № 56 (2). – P. 213-220.
232. Wu, N. Alpha-ketoglutarate: Physiological functions and applications / N. Wu, M. Yang, U. Gaur et al. // *Biomolecules and therapeutics (Seoul)*. – 2016. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-8.
233. Xu, G. Acute succinate administration increases oxidative phosphorylation and skeletal muscle explosive strength via SUCNR1 / G. Xu, Y. Yuan, P. Luo et al. // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2022. – Vol. 8. – P. 1-9.
234. Zdzisińska, B. Alpha-ketoglutarate as a molecule with pleiotropic activity: Well-known and novel possibilities of therapeutic use / B. Zdzisińska, A. Żurek, M. Kandefer-Szerszeń // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*. – 2016. – № 65 (1). – P. 21-36.