

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Волгоград, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Шустов Евгений Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России).

Родичкин Павел Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры теории и организации физической культуры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» (ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ г. в _____ ч. на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России по адресу 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.volgmed.ru) ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 аминокэтанола (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 фосфатидилэтанолamina *in situ* [Writoban, B.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 аминокетанольного 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 fumarата: 2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2L)-3-карбоксив-2-гидроксивпропаноат (ДМАЭ-L-малат), 2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 4-карбоксив-2-оксобутаноат (ДМАЭ-кетоглутарат), 2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбоксивпропаноат (ДМАЭ-сукцинат) и 2-[(3-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2E)-3-карбоксивпроп-2-еноат (ДМАЭ-fumarат). 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.

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 C.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 плеiotропной 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 [Vendahan 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.

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

Задачи исследования:

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 исследования. 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 интермедиами цикла трикарбонных 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 интермедиами цикла трикарбонных 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. 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).

Связь с планом научно-исследовательских работ университета и отраслевыми программами. Работа проводилась в соответствии с научным направлением ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России «Получение и изучение фармакологического действия биологически активных веществ (БАВ) с целью создания инновационных лекарственных средств № 122120700011-3», а также 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».

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.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Соли янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот не влияют на мышечную силу при однократном введении, за исключением 2-[(3-карбоксихлорпропанойл)окси]-N,N-димилэтанаминий 3-карбоксихлорпропаноата (ДМАЭ-сукцинат).
2. Соли янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот влияют на статическую выносливость мышечной силы, оказывая эффект вне зависимости от режима введения.
3. Соли янтарного эфира диметиламиноэтанола с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот влияют на динамическую выносливость мышечной силы, начиная со 2-й недели тренировок, оказывая наибольшее действие при курсовом введении после тренировочного процесса.
4. На толщину мышечных волокон бедренной мышцы тренирующихся мышечных волокон 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.

Личный вклад автора. 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 %.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационного исследования использованы в научно-исследовательской деятельности кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России в рамках исследований лекарственных средств с актопротекторной активностью. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс по учебной дисциплине «Фармакология» в рамках программы высшего образования — программы специалитета по направлению подготовки 33.05.01 Фармация, профиль Фармация, очной формы обучения.

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, V, VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2015, 2017-2018 гг); XI Международной 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, VIII, IX, XI, XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2017-2019, 2021, 2023 гг); XIII-XV, XVII научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Санкт-Петербург, 2017-2019,

2021 г.); III Всероссийской научной конференции молодых ученых (Рощино, 2018 г.); Научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Фундаментальная наука в современной медицине (Минск, 2021 г.); LXXVI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных (Минск, 2022 г), V съезде фармакологов России (Ярославль, 2018 г), VI съезде фармакологов России (Московская область, Поведники, 2023 г).

Объем и структура 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).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук согласно перечню ВАК.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение научной работы.

В первой главе (обзоре литературы) изложена актуальная информация по фармакологической коррекции физической работоспособности, приведён обзор лекарственных препаратов с актопротекторной активностью. По результатам анализа литературных данных сделан вывод об актуальности применения производных диметиламиноэтанола, а также интермедиатов цикла трикарбоновых кислот (янтарная кислота и сукцинаты, яблочная кислота и малаты, фумаровая кислота и фумараты, альфа-кетоглутаровая кислота и кетоглутараты) в качестве потенциальных средств фармакокоррекции физической работоспособности.

Во второй главе представлены материалы и методы исследований. Эксперименты были выполнены 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 – этилтиобензимидазол (ресинтезированный в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), а также 4 опытные группы, получавшие исследуемые соединения: ДМАЭ-L-малат, ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-фумарат. Все препараты после растворения 0,9% растворе NaCl и вводили внутривенно при помощи зонда: этилтиобензимидазол в дозе 25 мг/кг, исследуемые продукты взаимодействия ДМАЭ с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот в дозе 75 мг/кг.

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, оказывающее наибольший актопротекторный эффект именно при таком режиме использования. В серии экспериментов по определению продолжительности вынужденного плавания с грузом все соединения вводились однократно за 30 минут до начала испытаний.

Оценка физической работоспособности при однократном введении исследуемых препаратов нетренированным животным осуществлялась с помощью теста «вынужденное плавание» с грузом 10% от массы тела – установка для тестов «Поведение отчаяния» по Porsolt и «Вынужденное плавание» (Открытая Наука, Россия).

Оценку физической работоспособности при курсовом введении исследуемых препаратов тренированным животным проводили определением: силы хвата (статическая выносливость) – Grip Strength Meter (TSE Systems, Германия) и времени удержания на вращающемся стержне (динамическая выносливость) – RotaRod (Ugo Basile, Италия).

Тренировочный процесс моделировали в формате ежедневного принудительного бега на беговой дорожке Treadmill (TSE Systems, Германия) в течение 1 часа при скорости движения ленты 0,2 м/с при угле наклона ленты 15° на протяжении 1 месяца, что имитировало аэробный тренировочный режим.

Поведение, двигательную и исследовательскую активность изучали с помощью тестов «открытое поле» – Open Field (TSE, Германия), «закрытый крестообразный лабиринт» (НПК Открытая Наука, Россия).

После завершения исследований и выведения животных из эксперимента, у них извлекали бедренную мышцу и готовили гистологические препараты по стандартной методике. Изготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и изучали в светооптическом микроскопе при 400× кратном увеличении – светооптический микроскоп Leica (Германия). Выражаем глубокую благодарность руководству и сотрудникам лаборатории психофармакологии института токсикологии ФМБА России за предоставленное оборудование, а также ведущему научному сотруднику отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, д.м.н. Кареву Вадиму Евгеньевичу за помощь в проведении гистологического исследования.

В третьей главе представлены результаты и обсуждение проведенного исследования.

В тесте вынужденное плавание с грузом, который моделировал аэробно-анаэробную нагрузку, не все исследуемые соединения повышали выносливость животных. Однократное введение ДМАЭ-сукцината статистически значимо удлиняло время плавания в 2 раза (92%,

$p < 0,05$), по сравнению с контролем, что сопоставимо с результатами, полученными у группы мышей, получавших препарат сравнения – этилтиобензимидазол (Рисунок 1, где столбец – медиана, размах – интерквартильный размах). Полученные результаты, вероятно, связаны с явлением «монополизации дыхательной цепи» сукцинатом в виду термодинамических преимуществ сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания.

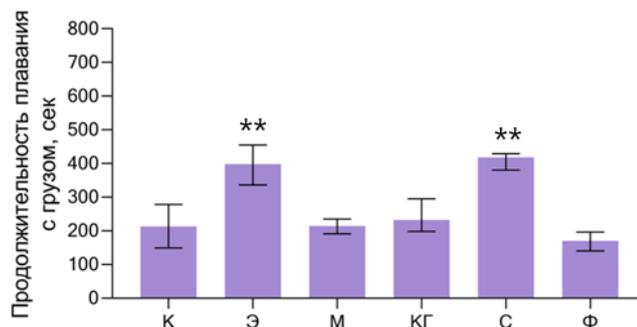


Рисунок 1 – Продолжительность плавания с грузом (сек.), где К – контроль, Э – этилтиобензимидазол, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; ** – по сравнению с контролем $p < 0,05$, F-критерий Фишера

При курсовом введении исследуемых соединений на фоне тренирующих нагрузок в режиме «до тренировки» на 2-й неделе исследования после приёма ДМАЭ-L-малата и 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.

Наибольшее увеличение силы хвата выявлено спустя 4 недели у групп животных, получавших ДМАЭ- α -кетоглутарат и сукцинат: на 20 % ($p < 0,0001$) и 12 % ($p = 0,003$) по сравнению с контролем (критерий Даннета), что говорит о вероятном влиянии соединений на энергопродукцию (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная оценка показателя «сила хвата» животных в режиме введения исследуемых соединений «до физической нагрузки»

Этап исследования	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-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		–

Этап исследования	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила		
	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: здесь и в табл. 2 – 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).

В режиме введения исследуемых соединений «после физической нагрузки» на 2-й неделе после введения ДМАЭ-L-малата, кетоглутарата, фумарата и 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). Наибольшее увеличение силы хвата выявлено спустя 4 недели у групп животных, получавших ДМАЭ-α-кетоглутарат (на 21 % p<0,0001), ДМАЭ-L-малат (на 19 %, p<0,0001), ДМАЭ-сукцинат (на 16%, p=0,001) по сравнению с контролем (критерий Даннета) (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная оценка показателя «сила хвата» животных в режиме введения исследуемых соединений «после физической нагрузки»

Этап исследования	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-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*	–

Этап исследования	Группа	Значения переменной			p-уровень межгрупповых различий ¹	p-уровень парных межгрупповых различий ²
		N	Mean, грамм-сила	SD, грамм-сила		
	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**
	Контроль	8	43,4	2,8		–
4 неделя	Этилтиобензимидазол	8	47,3	2,2	< 0,0001*	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
	Контроль	8	43,4	2,8		–

Изучение вклада «тренировочного» процесса на величину силы хвата показало, что наибольший эффект отмечается при введении исследуемых соединений «после физической нагрузки» (Рисунок 2, где столбец – медиана, размах – интерквартильный размах). Что свидетельствует в пользу восстанавливающего типа действия производных янтарного эфира ДМАЭ.

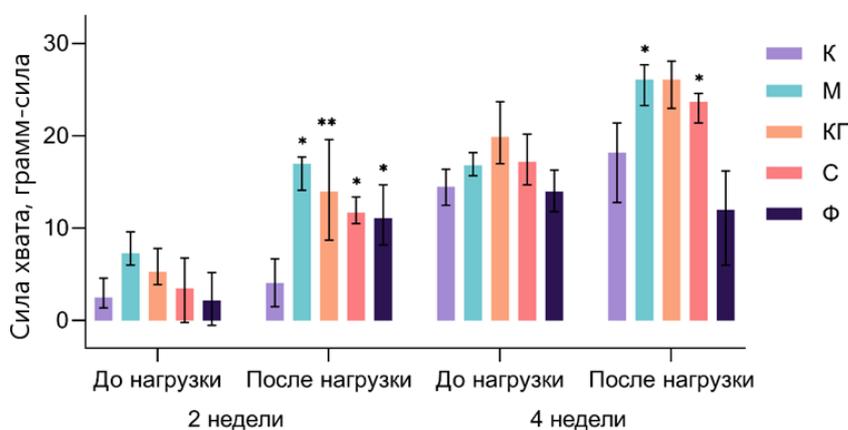


Рисунок 2 – Абсолютный прирост силы хвата (грамм-сила), где К – контроль, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; * – статистически значимое отличие от результатов соответствующей группы в режиме введения «до нагрузки», $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни; ** – статистически значимое отличие от результатов соответствующей группы в режиме введения «до нагрузки», $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента для независимых выборок

Также был отмечен более выраженный эффект спустя 4 недели наблюдений, по сравнению с промежуточной точкой – спустя 2 недели.

В режиме введения «до физической нагрузки» в группе ДМАЭ-L-малат динамическая выносливость животных на 4-й неделе была статистически значимо выше, чем в контрольной группе на 61 % ($p=0,011$). Предполагаемая причина такого изменения – постепенное включение в работу малат-аспартатной челночной системы. Введение остальных производных ДМАЭ также увеличило время удержания на вращающемся стержне, однако уровень различий с контрольной группой не был статистически значимым (Таблица 3).

Таблица 3 – 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: здесь и в табл. 4 – 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 ($p<0,05$)

В режиме «после физической нагрузки» статистически значимые различия по времени удержания на вращающемся стержне по сравнению с контролем были установлены после 4-х недель «тренировок»: для групп, получавших ДМАЭ-фумарат (выше на 34%, $p=0,013$) и ДМАЭ-L-малат (выше на 33%, $p=0,013$), что сопоставимо с результатами группы, получавшей этилтиобензимидазол (выше на 48 %, $p=0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – 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**

Динамическая выносливость, т.е. способность мышц к выполнению среднеинтенсивной работы без утомления на протяжении небольшого отрезка времени, главным образом связана с фенотипом, в нашем случае с наличием тренировок. Таким образом, чем сильнее развиты скелетные мышцы, тем лучше тренируется данный вид выносливости. Можно предположить, что ДМАЭ-фумарат и ДМАЭ-L-малат создали условия для тренировки мышц животных и оптимизировали процессы их утомления и восстановления.

Полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что L-малат может способствовать утилизации лактата, накапливающегося в скелетных мышцах во время тренировок, что важно для защиты мышц от усталости и их восстановления после нагрузок. L-малат также способен вовлекаться в малат-аспартатный челночный механизм. Он функционирует в печени, сердечной мышце и других клетках и отвечает за перенос восстановительных эквивалентов от цитоплазматического НАДН в митохондриальный матрикс. 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.

Статистически значимые различия в показателях динамической выносливости между группами при разных режимах введения (до или после тренировки) были выявлены только через 4 недели тренировок (Рисунок 4).

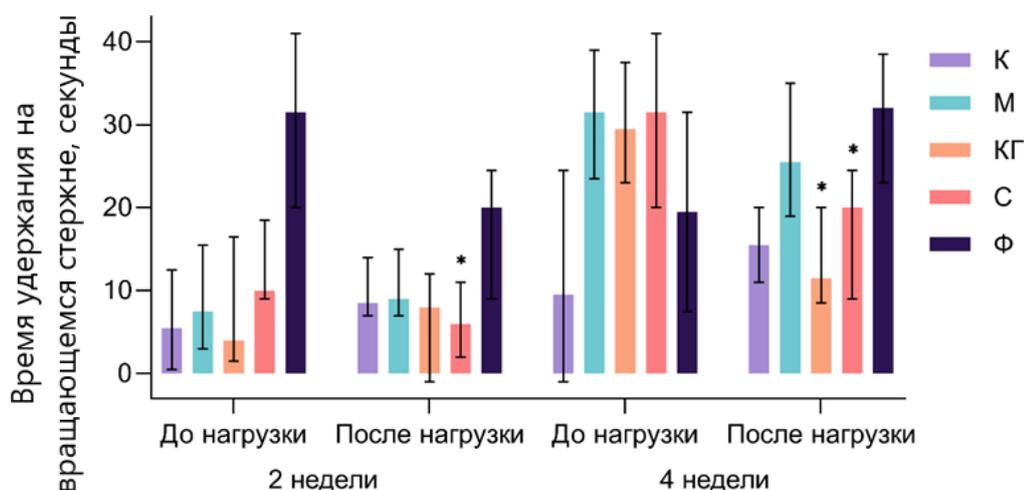


Рисунок 4 – Абсолютный прирост времени удержания на вращающемся стрержне (сек.), где К – контроль, М – ДМАЭ-L-малат, КГ – ДМАЭ-кетоглутарат, С – ДМАЭ-сукцинат, Ф – ДМАЭ-фумарат; * – статистически значимое отличие от результатов соответствующей группы в режиме введения «до нагрузки», $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни

При этом наибольший эффект, как и в случае со статической выносливостью, наблюдался при введении исследуемых соединений «после физической нагрузки». Что говорит о преимущественно восстановительном типе действия исследуемых соединений.

На толщину мышечных волокон бедренной мышцы тренирующихся животных влияет как само используемое производное янтарного эфира ДМАЭ с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот, так и режим его введения (до или после тренировки).

Установлено, что толщина мышечных волокон в группе, получавшей ДМАЭ-сукцинат на 20,3% ($p=0,001$) выше, чем в контроле и в группе, получавшей ДМАЭ-кетоглутарат на 15,3% ($p=0,035$), выше, чем в контроле.

При этом соединения оказывают наибольшее влияние при режиме введения после тренировки и являются препаратами восстанавливающего типа действия. Наиболее выраженное увеличение отмечено у группы животных, получавшей ДМАЭ-сукцинат (толщина мышечных волокон больше на 6,9 мкм по сравнению с контролем, $p=0,001$, критерий Даннета).

Двухфакторный дисперсионный анализ данных, полученных в поведенческих тестах, не выявил статистически значимых различий для факторов «вклад препарата», «вклад тренировки», «вклад помещения в открытое поле»:

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. Тренировочный процесс и/или введение препаратов в режиме «до» или «после тренировки» не оказывает влияния на такие показатели, как горизонтальные перемещения, стойки, заглядывания и общую двигательную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе была оценена актопротекторная активность я комбинации соединений диметиламиноэтанола с бутандиовой (янтарной) кислотой, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот.

Выявлено, что 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-малат за 30 минут до тренировки привело к увеличению динамической выносливости. В группе животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат и ДМАЭ-сукцинат в режиме «до тренировки» отмечено увеличение статической выносливости.

В режиме введения исследуемых соединений «после тренировки» 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-оксивбутаноат (ДМАЭ-кетоглутарат) (Таблица 5).

Таблица 5 – 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)
Этилтиобензимидазол	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 повышению ДВ, отсутствие влияния на ТМВ	повышает СВ на 21%*, тенденция к повышению ДВ, увеличивает ТМВ на 18%*	отсутствие психостимулирующего и анксиогенного 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 контролем, $p < 0,0001$) и ДМАЭ-сукцинат (на 12% по сравнению с контролем, $p = 0,003$).

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-карбоксивпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбоксивпропаноата (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-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).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

1. Радько, С. В. Модель оценки влияния фармакологических средств на динамику адаптации к физической нагрузке / С. В. Радько, С. В. Оковитый, А. Н. Куликов, Е. Ю. Чистякова // Биомедицина. – 2016. – Т. 3. – С. 35–42.
2. Чистякова, Е. Ю. Экспериментальное изучение влияния производных диметиламиноэтанола на выносливость лабораторных животных / Е. Ю. Чистякова, Д. С. Лисицкий, А. Б. Верведа // Биомедицина. – 2021. – Т. 17. – № 3Е. – С. 122–126.
3. Чистякова, Е. Ю. Актопротекторная активность комбинированных соединений диметиламиноэтанола, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот / Е. Ю. Чистякова, С. В. Оковитый, В. Н. Юсковец, Д. С. Лисицкий, А. Б. Верведа // Биомедицина. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 58–70.

Статьи в журналах и сборниках материалов конференций

1. Чистякова, Е. Ю. Актуальность поиска актопротекторов среди препаратов, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот / Е. Ю. Чистякова // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в

здоровье нации», Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2015 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. – С. 486–487.

2. Чистякова, Е. Ю. Скрининг соединений, обладающих актопротекторной активностью, среди производных диметиламиноэтанола / Е. Ю. Чистякова // Сборник тезисов XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных, Москва, 17 марта 2016 г. – 2016. – С. 232–233.

3. Чистякова, Е. Ю. Влияние производных диметиламиноэтанола на физическую работоспособность аутобредных мышей / Е. Ю. Чистякова, С. В. Оковитый, Д. С. Лисицкий, Т. В. Кашина // Сборник материалов международной научно-практической конференции: IV Лужские научные чтения «Современное научное знание: теория и практика», Луга, 22 мая 2016 г. – 2016. – С. 172–175.

4. Чистякова, Е. Ю. Сравнительная характеристика комбинированных соединений диметиламиноэтанола для повышения физической работоспособности / Е. Ю. Чистякова // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб., 25-26 апреля 2016 г. – СПб. Изд-во. СПХФА, 2016 – С. 736–738.

5. Чистякова, Е. Ю. Методика добровольного бега в колесе для оценки спонтанной двигательной активности лабораторных мышей / Е. Ю. Чистякова // Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб., 24 – 25 апреля 2017 г. – СПб. Изд-во. СПХФА, 2017 – С. 801–804.

6. Чистякова, Е. Ю. Влияние производных диметиламиноэтанола на выносливость мышей при разных режимах введения / Е. Ю. Чистякова // Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», СПХФА, Санкт-Петербург, 8-9 ноября 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 39–43.

7. Чистякова, Е.Ю. Актопротекторная активность новых производных диметиламиноэтанола / Е. Ю. Чистякова, Д. С. Лисицкий, А. А. Бондаренко // Неделя науки 2017: материалы Всероссийского молодёжного форума с международным участием. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. – С. 550–552.

8. Чистякова, Е. Ю. Экспериментальная оценка актопротекторной активности фумарат- и малатсодержащих производных диметиламиноэтанола / Е. Ю. Чистякова // Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб., 23-24 апреля 2018 г. – СПб. Изд-во. СПХФУ, 2018 – С. 149–151.

9. Чистякова, Е. Ю. Влияние сукцинат- и кетоглутаратсодержащих соединений диметиламиноэтанола на статическую и динамическую выносливость мышей / Е. Ю. Чистякова, С. В. Оковитый // Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы съезда: V съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств», 14-18 мая 2018 г., г. Ярославль. – М.: Изд. дом «Фолиум», 2018. – С. 265–266.
10. Чистякова, Е. Ю. Актопротекторная активность комбинированных соединений, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот / Е. Ю. Чистякова, С. В. Оковитый // Медико-биологические аспекты химической безопасности : Сборник трудов III всероссийской научной конференции молодых ученых / Под общей редакцией д.м.н., профессора А.С. Радилова и д.м.н., профессора В.Р. Рембовского. – СПб., 2018. – С. 126-127.
11. Чистякова, Е. Ю. Влияние курсового введения производных аминокэтанола на рост мышечной ткани у мелких экспериментальных животных / Е. Ю. Чистякова // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С. 429-432.
12. Чистякова, Е. Ю. Валидация методики определения рецепторного механизма действия сукцинатсодержащих препаратов / Е. Ю. Чистякова // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб., 22-23 апреля 2019 г. – СПб. Изд-во. СПХФУ, 2019. – С. 575–577.
13. Чистякова, Е. Ю. Влияние производных диметиламиноэтанола на динамическую выносливость мелких лабораторных животных / Е.Ю. Чистякова // Сборник материалов сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Фундаментальная наука в современной медицине – 2021». – Минск : БГМУ, 2021 – С. 504-507.
14. Чистякова, Е. Ю. Изменение статической выносливости мышей при курсовом введении производных диметиламиноэтанола / Е.Ю. Чистякова // Сборник материалов XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб., 15 марта – 23 апреля 2021 г. – СПб. Изд-во. СПХФУ, 2021. – С. 92.
15. Чистякова, Е. Ю. Влияние производных диметиламиноэтанола на когнитивные функции мышей в тесте «закрытый крестообразный лабиринт» / Е. Ю. Чистякова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2022: сборник тезисов докладов LXXVI международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Минск, 20-21 апреля. – Минск : БГМУ, 2022. – С. 1077.
16. Чистякова, Е. Ю. Изучение влияние новых соединений диметиламиноэтанола на силу хвата и координацию движений аутобредных мышей / Е.Ю. Чистякова // Сборник материалов XIII

Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», СПб., 1 марта – 11 апреля 2023 г. – СПб. Изд-во. СПХФУ, 2023. – С. 152-156.

17. Чистякова, Е. Ю. Влияние производных диметиламиноэтанола на двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте «открытое поле» / Е. Ю. Чистякова, Д. С. Лисицкий, С. В. Оковитый // Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы съезда: VI съезд фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства», 20-24 ноября 2023 г., Московская область, Поведники, – М.: Изд. дом «Фолиум», 2023. – С. 157-158.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; ДВ — динамическая выносливость и координация движений; ДМАЭ — диметиламиноэтанол (диметилэтанолламин); ДМАЭ-кетоглутарат — 2-[(3-карбокситпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 4-карбокси-2-оксобутаноат; ДМАЭ-L-малат — 2-[(3-карбокситпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2L)-3-карбокси-2-гидрокситпропаноат; ДМАЭ-сукцинат — 2-[(3-карбокситпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум 3-карбокситпропаноат; ДМАЭ-фумарат — 2-[(3-карбокситпропаноил)окси]-N,N-диметилэтанаминиум (2E)-3-карбокситпроп-2-еноат; НАДН — Никотинамидадениндинуклеотид (восстановленная форма); ПП — продолжительность плавания; СВ — статическая выносливость; ЦТК — цикл трикарбоновых кислот; Mean — среднее арифметическое значение; N — количество животных; SD — среднее квадратическое отклонение.