

ЗАВИСИМОСТЬ АКТОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИАЗОЛА ОТ ТИПА ЗАМЕСТИТЕЛЯ В ГЕТЕРОЦИКЛЕ И ВИДА КИСЛОТНОГО ОСТАТКА

Е.Г. ЦУБЛОВА¹
Т.Н. ИВАНОВА²
В.В. ЯСНЕЦОВ³

¹⁾ *Брянский государственный университет
им. акад. И.Г. Петровского*

²⁾ *Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*

³⁾ *ГНЦ РАН Институт медико-биологических проблем*

e-mail: etsublova@gmail.com

В опытах на нелинейных мышках была исследована актопротекторная активность производных бензотиазола. Установлено, что наиболее выраженным влиянием на физическую работоспособность животных по тесту бега в тредбане обладают этокси-, amino- и метиламинопроизводные бензотиазола. Причем оказываемое ими действие сохраняется вне зависимости от типа кислотного остатка. Значимость последнего фактора прослеживается на примере гидрокси- и этоксипроизводных бензотиазола. Сукцинат способствует проявлению актопротекторных свойств только в сочетании с этокси группой в структуре гетероцикла, в то время как ацетилцистеинат – в сочетании с гидроксигруппой. На модели плавания в бассейне положительный эффект сохраняется только у соединений группы этоксибензотиазола.

Ключевые слова: производные бензотиазола, физическая работоспособность животных.

Введение. Влияние различных химических соединений на физиологические процессы в организме определяется большим числом факторов, среди которых одно из важных мест занимает структура самого вещества. Изменяя набор заместителей и их положение в молекуле, можно добиться самых разнообразных эффектов. Среди химических компонентов, имеющих решающее значение в проявлении спектра фармакологического действия, в структуре гетероциклических соединений стоит упомянуть заместители, обладающие небольшими размерами и массой, в частности гидрокси-, этокси-, метильные и аминогруппы. В литературе есть данные, свидетельствующие о вкладе указанных заместителей в формирование определенной фармакологической активности азотсодержащих гетероциклов. При их наличии вещества проявляют противогипоксические, противовоспалительные, антиоксидантные свойства; оказывают положительное влияние на выживаемость в условиях повышенных и/или пониженных температур, действии некоторых токсических веществ и т. д. [1-3, 8, 9].

Еще одним значимым компонентом, влияющим на физиологические и фармакологические эффекты химических соединений, является присутствие в их структуре остатков органических кислот. К категории перспективных в этом плане можно отнести те вещества, которые оказывают действие на жизненные процессы в клетке в естественных условиях. К ним в первую очередь относятся компоненты реакций энергетического (кислоты цикла Кребса, процессов окисления жиров и т.д.) и/или пластического (предшественники аминокислот, нуклеотидов и.д.) обмена, кофакторы ферментов и т.д. Поступление таких веществ позволяет не только обеспечить клетку дополнительными ресурсами обменных процессов, но и повысить биодоступность иных соединений, в том числе и лекарственных средств [4, 5].

Целью исследования явилась оценка влияния новых производных бензотиазола и их композиций с органическими кислотами на физическую работоспособность животных в обычных условиях и выявление зависимости оказываемого действия от структуры вещества.

Материалы и методы исследования. В качестве материалов исследования нами были выбраны amino-, этокси-, этоксиамино-, гидроксимино- и метиламиногидроксипроизводные бензотиазола, содержащие остатки янтарной кислоты и ацетилцистеина. Вещества были синтезированы в лаборатории низкомолекулярных антиоксидантов Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН.



Опыты были проведены на белых нелинейных мышах-самцах массой 20-24 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Опыты проводились с учетом Правил лабораторной практики, принятых в Российской Федерации [6].

Вещества вводили внутривентриально в дозах 0,5; 1; 2,5 и 5 мг/кг за 1 час до проведения опыта в виде взвеси с твин-60. При наличии положительного эффекта дозу вещества изменяли до недействующей. Контрольным животным в те же сроки и тем же путем вводили соответствующий объем растворителя. Полученные результаты сравнивали с действием эталонных лекарственных средств – классического актопротектора бемитил и психостимулятора с актопротекторной активностью бромантан, которые вводились тем же путем и в те же сроки в дозах 50 и 100 мг/кг.

Физическую работоспособность животных в обычных условиях определяли по тестам бега в тредбане [7] и плавания в бассейне [8], причем на второй модели исследовали только те соединения и в тех дозах, которые проявляли положительное действие по первому тесту. Учитывали продолжительность выполнения соответствующей нагрузки в минутах.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием программного комплекса STATISTICA 6.0, достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что все исследованные соединения способны повышать физическую работоспособность животных по тесту бега в тредбане (табл. 1). Так, аминобензотиазол (АБТИ) и сукцинат АБТИ были эффективны ($p < 0,05$) в двух дозах (0,5 и 1 мг/кг для первого вещества и 0,1 и 0,5 мг/кг для второго), а ацетилцистеинат АБТИ только в дозе 0,5 мг/кг. Положительный эффект составил 18–56% в сравнении с контролем, принятым за 100%.

Этоксисбензотиазол (ЭБТИ) и сукцинат ЭБТИ проявляли актопротекторные свойства только в дозе 0,5 мг/кг, при этом продолжительность бега мышей увеличивалась на 40 и 30% соответственно в сравнении с контрольными значениями. Ацетилцистеинат ЭБТИ был эффективен в трех дозах: 1; 2,5 и 5 мг/кг, повышение работоспособности мышей составило 30–32% в сравнении с контролем. ЭБТИ в дозе 1 мг/кг и его ацетилцистеинпроизводное в дозе 0,5 мг/кг уменьшали продолжительность бега на 31 и 26% соответственно в сравнении с животными контрольной группы.

Так, по тесту бега в тредбане сам метиламиногидроксибензотиазол (МАБТИ) в дозах 0,5 и 1 мг/кг достоверно ($p < 0,05$) увеличивал время выполнения нагрузки на 33 и 29% соответственно в сравнении с контролем, принятым за 100%. Стимулирующее действие на работоспособность мышей в указанных условиях опыта в двух дозах также оказывали и исследованные соли МАБТИ. Сукцинат МАБТИ в дозах 0,5 и 1 мг/кг увеличивал продолжительность бега на 24 и 46%, а ацетилцистеинат в дозах 1 и 2,5 мг/кг на 45 и 26% соответственно в сравнении с контролем. Сукцинат МАБТИ в дозе 2,5 мг/кг достоверно снижал время выполнения физической нагрузки на 21% в сравнении с животными контрольной группы.

Наибольшую актопротекторную активность среди производных этоксиаминобензотиазола (ЭАБТИ) проявлял его сукцинат. Это вещество стимулировало работоспособность животных в дозах от 0,5 до 5 мг/кг, при этом положительный эффект превысил контрольные значения на 18–28%. Сам ЭАБТИ актопротекторную активность не проявлял, а ацетилцистеинат ЭАБТИ в дозе 0,5 мг/кг снижал физическую работоспособность мышей на 29% в сравнении с контролем.

Среди веществ группы ГАБТИ актопротекторную активность проявлял только ацетилцистеинат. Мыши, получавшие это вещество в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг, выполняли нагрузку на 33 и 43% дольше животных контрольной группы. Сукцинат ГАБТИ в дозе 1 мг/кг снижал продолжительность бега мышей на 24% в сравнении с контролем. При отсутствии какого-либо вида кислотного остатка в молекуле ГАБТИ, также как и ЭАБТИ, влияния на работоспособность животных в указанных условиях опыта не оказывал.



Таблица 1

Влияние новых производных бензотиазола на физическую работоспособность животных в обычных условиях (в % к контролю)

| Вещество | Доза, мг/кг | | | | |
|-----------------------|-------------|---------|--------|---------|--------|
| | 0,1 | 0,5 | 1 | 2,5 | 5 |
| Бег в тредбане | | | | | |
| АБТИ | 90±4 | 133±5* | 122±5* | 109±6 | 119±8 |
| Сукцинат АБТИ | 156±8* | 118±4* | 94±7 | 91±11 | 97±7 |
| Ацетилцистеинат АБТИ | 78±12* | 135±7* | 98±8 | 91±9 | 115±4* |
| ЭБТИ | 111±8 | 140±10* | 69±13* | 82±7 | 80±8 |
| Сукцинат ЭБТИ | 100±12 | 130±4* | 84±5 | — | 80±8 |
| Ацетилцистеинат ЭБТИ | — | 74±3* | 132±7* | 130±11* | 131±6* |
| МАБТИ | 85±4 | 133±5* | 129±6* | 105±5 | 116±12 |
| Сукцинат МАБТИ | 96±7 | 124±6* | 146±7* | 79±7* | 107±5 |
| Ацетилцистеинат МАБТИ | — | 118±21 | 145±4* | 126±11* | 112±8 |
| ЭАБТИ | — | 94±10 | 100±12 | — | 116±8 |
| Сукцинат ЭАБТИ | 100±3 | 130±3* | 118±8* | 121±7* | 125±4* |
| Ацетилцистеинат ЭАБТИ | — | 71±18* | 88±9 | — | 106±11 |
| ГАБТИ | — | 87±13 | 105±6 | — | 107±5 |
| Сукцинат ГАБТИ | — | 92±6 | 76±8* | — | 97±3 |
| Ацетилцистеинат ГАБТИ | 133±7* | 143±5* | 115±14 | — | 88±8 |
| Плавание в бассейне | | | | | |
| АБТИ | — | 111±9 | 104±8 | — | — |
| Сукцинат АБТИ | 100±12 | 94±5 | — | — | — |
| Ацетилцистеинат АБТИ | — | 101±7 | — | — | 90±12 |
| ЭБТИ | — | 129±6* | — | — | — |
| Сукцинат ЭБТИ | — | 121±6* | — | — | — |
| Ацетилцистеинат ЭБТИ | — | — | 131±5* | 100±6 | 92±13 |
| МАБТИ | — | 105±6 | 97±4 | — | — |
| Сукцинат МАБТИ | — | 100±8 | 98±9 | — | — |
| Ацетилцистеинат МАБТИ | — | — | — | 108±4 | 67±5* |
| Сукцинат ЭАБТИ | — | 69±8* | 90±8 | 96±6 | 101±7 |
| Ацетилцистеинат ГАБТИ | — | 68±5* | 84±11* | — | — |

Примечание: звездочкой (*) отмечены достоверные (p<0,05) различия по сравнению с контролем.

Лекарственные средства сравнения бемитил и бромантан при введении в дозе 50 мг/кг повышали работоспособность мышей на 64 и 56%, а в дозе 100 мг/кг на 34 и 42% соответственно в сравнении с контролем (табл. 2).

Таблица 2

Влияние лекарственных средств сравнения на физическую работоспособность животных в обычных условиях (в % к контролю)

| Лекарственное средство | Доза, мг/кг | | |
|------------------------|-------------|---------|--------|
| | 25 | 50 | 100 |
| Бег в тредбане | | | |
| Бемитил | 118±13 | 164±9* | 134±0* |
| Бромантан | 107±15 | 156±14* | 142±8* |
| Плавание в бассейне | | | |
| Бемитил | — | 127±8* | 95±2 |
| Бромантан | — | 107±5 | 90±5 |

Примечание: звездочкой (*) отмечены достоверные (p<0,05) различия по сравнению с контролем.

На модели плавания в бассейне среди доз, проявивших положительное действие по тесту бега в тредбане, только ЭБТИ и его производные подтвердили способность стимулировать физическую работоспособность животных (табл. 1). Эти соединения в активных дозах увеличивали продолжительность плавания мышей на 21–31% в сравнении с контролем.



На фоне действия ацетилцистеинатов ГАБТИ и МАБТИ, а также сукцината ЭАБТИ в исследованных дозах физическая работоспособность по указанному тесту была ниже контрольных значений на 16-33%.

Из препаратов сравнения на модели плавания в бассейне активность проявлял только бемитил (табл. 2). При его введении в дозе 50 мг/кг время плавания мышей было на 27% больше контрольных значений.

Заключение. Таким образом, среди исследованных производных бензотиазола есть соединения, способные значительно повышать физическую работоспособность животных в обычных условиях. Влияние некоторых из них сопоставимо с эффектом, оказываемым лекарственными средствами сравнения.

Степень выраженности актопротекторного действия производных бензотиазола носит не только дозо-, но и структурозависимый характер. Присутствие в структуре бензотиазола этокси-, amino- или метиламиногруппы в качестве единственного заместителя позволяет проявлять веществу актопротекторную активность. В случае сочетания в молекуле бензотиазола aminoгруппы с этокси- или гидроксигруппой влияния вещества на работоспособность животных не наблюдается.

Фрагменты органических кислот также неоднозначно влияют на актопротекторную активность гетероциклов. Сукцинат оказывается значимым при всех вариантах заместителей в молекуле бензотиазола. Причем он способствует расширению диапазона эффективных доз в сравнении с таковым у производных этокси-, amino- и метиламиногидроксибензотиазола. В случае этоксиаминобензотиазола остаток янтарной кислоты является фактором формирования актопротекторной активности, которая к тому же проявляется в четырех дозах. Добавление сукцината в молекулу гидроксиаминобензотиазола способствует значимому угнетению работоспособности животных.

В отличие от сукцината присутствие ацетилцистеината обеспечивает проявление стимулирующих свойств гидроксиаминобензотиазола на модели бега в тредбане. Сочетание ацетилцистеина с этокси- или метиламиногруппой приводит к развитию актопротекторных свойств в двух дозах, а с aminoгруппой только в одной. Добавление указанной кислоты к этоксиаминобензотиазолу способствует угнетению работоспособности животных в сравнении с контролем.

На модели плавания в бассейне актопротекторное действие сохраняли только производные этоксибензотиазола независимо от наличия/отсутствия и типа кислотного остатка. То есть в случае этоксипроизводных бензотиазола определяющим является именно гетероциклическая составляющая, а не фрагмент кислоты, в то время как в остальных вариантах молекул значение имеет оба параметра.

Литература

1. Богушевич, С.Е. Влияние стабильных радикалов на антиоксидантные свойства экстрактов лекарственных растений / С.Е. Богушевич, С.В. Матвейчук, Г.Н. Лысенко // Молекулярная и биохимическая фармакология : материалы междунар. науч. конф., посвящ. 80-лет. НАНБ. – Гродно, 2008. – С. 9-10.
2. Булгаков, А.К. Синтез и противомикробная активность 3-метилзамещенных 6,8-диметилтиазолоксантина / А.К. Булгаков, В.М. Дианов // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – № 10. – С. 30-31.
3. Дианов, В.М. Синтез и антиоксидантные свойства 3-метилзамещенных 6,8-диметилтиазоло[2,3-f]ксантина / В.М. Дианов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – № 3. – С. 55-57.
4. Кулиненко, О.С. Фармакология спорта / О.С. Кулиненко // Самара, 2005. – 218 с.
5. Рожкова, Е.А. Сравнительное исследование влияния витамина Е, синергина и а-токоферола на физическую работоспособность спортсменов высокой квалификации / Е.А. Рожкова, З.Г. Орджоникидзе, Р.Д. Сейфулла // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 1.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 458 с.
7. Рылова, М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов в эксперименте / М.Л. Рылова. – Л., 1964.



8. Фармакологическая коррекция физической работоспособности / под ред. Н.Н. Самойлова. – М. : Зеркало, 2002. – 120 с.

9. Янецов, В.В. Защитное действие производных 3-гидроксипиридина при экстремальных воздействиях / В.В. Янецов// Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. – Т. 41, № 6. – С. 5-12.

DEPENDENCE OF THE BENZOTHIAZOLE DERIVATIVES OF AN ACTOPROTECTIVE EFFECT FROM THE TYPE OF SUBSTITUENT IN THE HETEROCYCLE AND THE TYPE OF ACIDIC RESIDUE

E.G. TSUBLOVA¹
T.N. IVANOVA²
V.V. YASNETSOV³

¹⁾ *Bryansk State University*

²⁾ *Institute of Biochemical Physics RAS*

³⁾ *Research Center RAS Institute of Biomedical Problems*

e-mail: etsublova@gmail.com

In experiments on nonlinear mice an actoprotector activity of benzothiazole derivatives has been investigated. It is established, that ethoxy-, amino- and methylamino derivatives of benzothiazole possess the most expressed influence on a physical working capacity of animals. And also a provided effect is kept without dependence from a type of the acid residue. The importance of last factor is traced on an example of hydroxy- and ethoxy derivatives of benzothiazole. Succinate promotes an appearance actoprotector properties only in a combination with ethoxy group in a heterocyclic structure, while acetylcysteinate promotes an appearance actoprotector properties in a combination with hydroxyl group. In the model of swimming in the pool a positive effect persists only in the compounds of ethoxysibenzotiazol.

Key words: benzothiazole derivatives, physical working capacity of animals.