

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 внутривбрюшинно 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.