

<https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-122-126>



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ВЫНОСЛИВОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.Ю. Чистякова^{1*}, Д.С. Лисицкий¹, А.Б. Верведа²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

В сообщении приводятся результаты оценки влияния курсового введения производных диметиламиноэтанола в различных режимах на статическую и динамическую выносливость мелких лабораторных животных на фоне тренирующих нагрузок. Наибольшее влияние на показатели статической физической выносливости животных оказал кетоглутарат, а на динамическую — малат.

Ключевые слова: актопротекторы, диметиламиноэтанол, сукцинат, альфа-кетоглутарат, малат, фумарат

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чистякова Е.Ю., Лисицкий Д.С., Верведа А.Б. Экспериментальное изучение влияния производных диметиламиноэтанола на выносливость лабораторных животных. *Биомедицина*. 2021;17(3E):122–126. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-122-126>

Поступила 11.05.2021

Принята после доработки 25.05.2021

Опубликована 20.10.2021

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF DIMETHYLAMINOETHANOL DERIVATIVES ON THE ENDURANCE OF LABORATORY ANIMALS

Elizaveta Yu. Chistyakova^{1*}, Dmitrii S. Lisitskii¹, Alexey B. Verveda²

¹ St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova Str., 14, let. A

² Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Bekhtereva Str., 1

This article presents the results of assessing the effect of course administration of dimethylaminoethanol derivatives in various modes on the static and dynamic endurance of small laboratory animals during training loads. It was found that ketoglutarate has the greatest effect on the static physical endurance of animals, while malate — on the dynamic physical endurance.

Keywords: actoprotectors, dimethylaminoethanole, succinate, alpha-ketoglutarate, malate, fumarate

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Chistyakova E. Yu., Lisitskii D. S., Verveda A. B. Experimental Study of the Effect of Dimethylaminoethanol Derivatives on the Endurance of Laboratory Animals. *Journal Biomed*. 2021;17(3E):122–126. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-122-126>

Submitted 11.05.2021
Revised 25.05.2021
Published 20.10.2021

Введение

Производные диметиламиноэтанола представляют научный интерес как физиологически и фармакологически активные соединения с широким спектром активности, в т. ч. в отношении статической и динамической выносливости, а также координации движений [2, 5, 7]. Введение в молекулы остатков промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот потенциально повышает активность соединений [3, 4].

Целью исследования явилась оценка влияния курсового введения производных диметиламиноэтанола на статическую динамическую выносливость мелких лабораторных животных на фоне тренирующих нагрузок.

Материалы и методы

Исследование проводили на аутбредных мышцах-самцах в возрасте 3 мес. массой 20–30 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–26°C со свободным доступом к воде, пище, при двенадцатичасовом цикле день/ночь.

Объектами исследования были выбраны продукты взаимодействия сложного эфира диметиламиноэтанола и янтарной кислоты (ДМАЭ) с некоторыми интермедиатами цикла трикарбоновых кислот: ДМАЭ-малат, ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-сукцинат и ДМАЭ-фумарат, синтезированные в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Животные были рандомизированы на 11 групп (n=10). На протяжении одного месяца мышам ежедневно внутривентрикулярно вводили различные производные ДМАЭ (75 мг/кг) или препарат сравнения (этилтиобензимидазол, 25 мг/кг) при разных режимах использования — за 30 мин до или сразу

после тренировочного процесса. Все исследуемые соединения предварительно растворяли в физ. р-ре. Этилтиобензимидазол вводился сразу после окончания тренировки, как средство восстанавливающего типа [1]. Животные группы отрицательного контроля получали эквивалентное количество физ. р-ра.

Тренировки мышей представляли собой ежедневный принудительный бег на беговой дорожке (тредбан) Treadmill («TSE Systems», Германия) в течение 1 ч при скорости движения ленты 0,2 м/с на протяжении 1 мес. Угол наклона ленты составлял 15° [6].

Оценку статической значимости проводили при помощи прибора для измерения силы хвата Grip Strength Meter («TSE Systems», Германия) до начала исследования (фон), на 2-й и 4-й неделе тренировок.

Для оценки координации движений и динамической выносливости использовали аппарат RotaRod («Ugo Basile», Италия) [1]. Фиксировали время удержания животных на вращающемся стержне при скорости вращения 20 об./мин. Показатель оценивали перед началом тренировки — в 1-й день эксперимента (фон), а также спустя 2 и 4 недели тренировки. Если животное не падало в течение 5 мин, наблюдение прекращали. Увеличение времени удержания мышей на вращающемся стержне под влиянием исследуемых соединений по сравнению с интактными и контрольными животными рассматривалось как проявление улучшения координации движений и увеличение динамической физической выносливости [3].

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение

Сила хвата при курсовом введении исследуемых веществ перед тренировкой достоверно увеличивалась, начиная со 2-й недели тренировок в группах животных, получавших ДМАЭ-малат (на 16%, $p=0,005$) и ДМАЭ-кетоглутарат (на 15,8%, $p=0,006$), однако к 4-й неделе наилучшие показатели продемонстрировали ДМАЭ-кетоглутарат (на 19,7%, $p=0,0001$) и ДМАЭ-сукцинат (на 12,2%, $p=0,003$) по сравнению с контрольной группой и группой этилтиобензимидазола.

При введении исследуемых веществ после тренировочного процесса на 2-й неделе введения препаратов ДМАЭ-малат, ДМАЭ-кетоглутарат, ДМАЭ-фумарат и ДМАЭ-сукцинат уровень статической мышечной выносливости был статистически значимо выше ($p<0,0001$), чем в контрольной группе, в среднем на 39%, 36%, 26% и 25% соответственно. Сила хвата при курсовом введении исследуемых веществ после тренировки к 4-й неделе эксперимента достоверно ($p<0,0001$) увеличивалась по сравнению с контролем в группах животных, получавших ДМАЭ-кетоглутарат (на 21%) и ДМАЭ-малат (на 19%).

На 2-й и 4-й неделях регулярных физических нагрузок время удержания на ротароде в контрольной группе было статистически значимо больше, чем в интактной, в среднем на 58% ($p=0,009$) и на 131% ($p=0,005$) по медиане, соответственно. В группах, отобранных для оценки режима «после тренировки», были показаны сходные результаты.

Статистически значимые различия между исследуемыми группами в режиме введения препаратов «до тренировок» по показателю время удержания на ротароде с использованием дисперсионного анализа ($p=0,041$) были выявлены только через 4 недели.

Апостериорное сравнение с применением критерия Дуннета показало, что после

введения ДМАЭ-малата уровень исследуемого показателя на 4-й неделе был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, в среднем на 61% ($p=0,011$). Введение остальных препаратов также увеличило время удержания на ротароде, однако уровень различий с группой контроля был статистически не значимым.

P-уровни апостериорных сравнений с использованием критерия Ньюмана — Кеулса после введения всех исследуемых препаратов превышали уровень значимости (0,05), что свидетельствовало об отсутствии значимых различий между исследуемыми препаратами по показателю время удержания на ротароде в режиме «до тренировки».

В режиме «после тренировки» статистически значимые различия с использованием One Way ANOVA ($p<0,0001$) между всеми группами по времени удержания на ротароде также, как и в режиме «до тренировки», были установлены после 4 недель «тренировок». После введения этилтиобензимидазола, ДМАЭ-фумарата и -малата, на 4-й неделе обследования 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. В то же время отсутствовали различия между показателями контроля с группами ДМАЭ-кетоглутарат и -сукцинат.

Более низкие значения переменной — время удержания на ротароде после введения подгрупп препаратов ДМАЭ-кетоглутарат и -сукцинат через 4 недели «тренировок» — в сравнении с аналогичным показателем в подгруппах этилтиобензимидазола, ДМАЭ-фумарата и -малата обусловили статистически значимые различия между ними после проведения апостериорных сравнений с использованием критерия Ньюмана — Кеулса.

Оценку влияния отдельных соединений на показатели физической работоспособности проводили на основе сравнения по-

казателей абсолютного прироста уровней динамической работоспособности относительно фонового уровня при различных режимах введения. Принимая во внимание, что этилтиобензимидазол (как средство восстанавливающего типа действия) для всех режимов вводился после физической нагрузки, сравнение полученных данных с ним не проводили [1, 6].

В контрольной группе животные не различались между собой по показателям прироста. Через 2 недели после начала введения исследуемых соединений статистически значимые различия в абсолютном приросте показателя динамической физической работоспособности отмечены только после введения ДМАЭ-сукцината. При введении препаратов после тренировки уровень этого показателя был в среднем на 49% ниже ($p=0,035$), чем до тренировки.

Через 4 недели тренировок статистически значимые различия между режимами введения отмечены для большей части исследуемых препаратов. Установлено, что после введения ДМАЭ-кетоглутарата и -сукцината в режиме «после тренировки» уровень показателя был ниже, чем в режиме «до тренировки», на 50% ($p=0,002$) и 45% ($p=0,035$) соответственно. Аналогичное соотношение (превышение значений до тренировки по сравнению с таковыми после тренировки), не достигшее уровня статистической значимости, отмечено после

введения препарата ДМАЭ-малата, обратное — для ДМАЭ-фумарата.

Выводы

1. Наибольшее влияние на показатели статической физической выносливости животных оказал ДМАЭ-кетоглутарат. Так, вне зависимости от режима введения (до тренировки или после) произошло повышение статической выносливости на 20% (достоверные значения по сравнению с контролем).

2. На динамическую физическую выносливость мелких лабораторных животных наибольшее влияние оказал ДМАЭ-малат. При режиме введения «до тренировки» он повышает динамическую выносливость на 61%, в режиме введения «после тренировки» — на 33% (достоверные значения по сравнению с контролем).

3. Наибольшую эффективность продемонстрировал режим введения «после тренировки». Так, после 4 недель эксперимента произошло увеличение времени удержания на вращающемся стержне у групп, получавших ДМАЭ-малат и ДМАЭ-фумарат. Статическая выносливость в группах ДМАЭ-сукцинат, ДМАЭ-кетоглутарат при этом увеличилась в среднем на 80 и 90% соответственно по сравнению с фоном (спустя 4 недели). Все результаты сопоставимы с показателями в группе животных, получавших этилтиобензимидазол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Оковитый С.В., Радько С.В. Влияние различных фармакологических веществ на восстановление физической работоспособности после нагрузки в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;81(4):28–32. [Okovitiy S.V., Rad'ko S.V. Vliyaniye razlichnykh farmakologicheskikh veshchestv na vosstanovlenie fizicheskoy rabotosposobnosti posle nagruzok v eksperimente]. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;4:28–32. (In Russian)].
2. Сысоев Ю.И., Титович И.А., Оковитый С.В. Производные этаноламина как нейропротекторные средства. *Фармация*. 2019;68(1):48–55. [Sysoev Ju.I., Titovich I.A., Okovitiy S.V. Proizvodnyye etanolamina kak neyroprotektornyye sredstva [Ethanolamine derivatives as neuroprotective agents]. *Pharmacy*. 2019;1:48–55. (In Russian)].
3. Шустов Е.Б., Каркищенко В.Н., Семёнов Х.Х. и др. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием. *Биомедицина*. 2015;1:18–23. [Shustov E.B.,

- Karkischenko V.N., Semjonov H.H., et al. Poisk zakonornostey, opredelyayushchikh antigipoksicheskuyu aktivnost' soedineniy s nootropnym i neyroprotektoynym deystviem [Search for patterns that determine the antihypoxic activity of compounds with nootropic and neuroprotective effects]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2015;1:18–23. (In Russian).
4. He W., Miao F., Lin D., et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2004;429:188–193. DOI: 10.1038/nature02488.
 5. Malanga G. New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. *Drug Metabolism Letters*. 2012;6(1):54–59. DOI: 10.2174/187231212800229282.
 6. Oh S., Oliynyk S., Actoprotectors. *New class of pharmacological agents*. Seoul: Aprerio Publ., 2015:150.
 7. Shipkowski K.A., Sanders J.M., McDonald J.D., et al. Comparative disposition of dimethylaminoethanol and choline in rats and mice following oral or intravenous administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019;51. DOI: 10.1016/j.taap.2019.05.011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чистякова Елизавета Юрьевна*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Лисицкий Дмитрий Сергеевич, к.б.н., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

e-mail: dmitrii.lisitskii@pharminnotech.com

Верведа Алексей Борисович, к.м.н., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

Elizaveta Yu. Chistyakova*, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Dmitrii S. Lisitskii, Cand. Sci. (Biol.), St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;

e-mail: dmitrii.lisitskii@pharminnotech.com

Alexey B. Verveda, Cand. Sci. (Med.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author