

Корисна модель відноситься до хімії, а саме до органічної хімії, і стосується нової хімічної сполуки - малату моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, який має адаптогенну та стрес-протекторну дію.

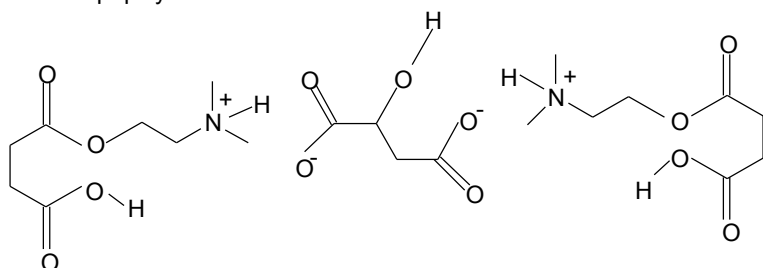
Відомі численні аналоги винаходу, які відносяться до різних класів хімічних сполук і мають різні механізми дії у підтримці гомеостазу, тобто внутрішнього середовища організму, при екстремальних впливах, підвищуючи тим самим резистентність організму до дії несприятливих чинників довкілля, фізичну та розумову працездатність тощо.

До аналогів, наприклад, відносяться: речовини метаболічної структури (зокрема, похідні бурштинової кислоти) - моно[(2-диметиламіно)етиловий ефір] бурштинової кислоти (тонібрал) [Hakus M., Guillot-Eliot N. Un nouvelle antiasthenique: la tonibral // *Gas. med. Fr.* - 1972. - Vol.79. - P.2353-2356; Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Лосев С.С., Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. - Москва: Медицина, 1984. - С.52-53, 69; Зурдинов А.З. Применение некоторых психоэнергизаторов и ноотропов для ускорения адаптации к гипоксии // Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации / Под ред. Ю.Г. Бобкова. - Москва, 1986. - С.68-73; Кузнецова Г.А., Филатова Г.Ф. Влияние фармакологических средств и различных способов адаптации на резистентность и характер метаболических реакций при охлаждении // Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации / Под ред. Ю.Г. Бобкова. - Москва, 1986. - С.108-118; Бобков Ю.Г., Уфимцева Т.А., Коробейникова Э.Н., Ратников В.И. Некоторые энергетические аспекты иммунотропных эффектов средств, влияющих на физическое утомление // Охрана труда на промышленных предприятиях: Научно-технические основы снижения заболеваемости рабочих и инженерно-технических работников промышленных предприятий: Тез. докл. к конференции 27-29 мая 1986г. - Челябинск, 1986. - С.51], сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти (яктон) [А.с. 1433957 СССР, МКИ C07C69/40, C07C87/127, A61K31/22. Сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіра] янтарной кислоты, обладающий адаптогенным и стресспротективным действием / М.О. Лозинский, Ю.Г. Бобков, А.П. Шиванюк, Ю.И. Геваза, Л.М. Марковский, Г.А. Кузнецова, В.А. Маркин, Н.М. Клейменова, А.И. Тенцова, А.Н. Моталов, С.Б. Середенін, В.Ф. Катков, В.М. Виноградов, В.И. Кулинский. - Оpubл. 30.10.88. - Бюл. №40. - 12с; Пат. 4691046 США, МКИ C07C69/34. Butanedioic acid mono [(2-dimethylamino)ethyl ester] succinate / M.O. Lozinsky, J.G. Bobkov, A.F. Shivanjuk, J.I. Gevaza, L.N. Markovsky, G.A. Kuznetsova, V.A. Markin, N.N. Kleimenova, A.I. Tentsova, A.N. Motalov, S.B. Seredenin, V.F. Katkov, V.M. Vinogradov, V.I. Kulinsky (США). - Оpubл. 01.09.87. - НКИ 560/196; 560/204. - 8с; Пат. 21966 Україна, МКИ C07C69/40, C07C87/127, A61K31/22. Сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] янтарної кислоти, який має адаптогенну та стресспротективну активність / М.О. Лозинський, Ю.Г. Бобков, А.П. Шиванюк, Ю.І. Геваза, Л.М. Марковський, Г.А. Кузнецова, В.О. Маркін, Н.М. Клейменова, А.І. Тенцова, О.М. Моталов, С.Б. Середенін, В.Ф. Катков, В.М. Виноградов, В.І. Кулинський. - Оpubл. 30.04.98. - Бюл. №2. - 12с; Оліїник С.А., Горчакова Н.О., Лозинський М.О., Середенко М.М. Вивчення актопротекторних властивостей яктону // Здравоохранение Донбасса. - 1999. - №1(4). - С.9-11]; похідні бензімідазолу - 2-бензилбензімідазолу гідрохлорид (дібазол) [Генералов В.И. Влияние некоторых биологически активных веществ и близких к ним по структуре соединений на животных в условиях разреженной атмосферы // Труды Военно-медицинской ордена Ленина академии имени С.М. Кирова. Т.178, посвященный основоположнику отечественной фармакологии академику Н.П. Кравкову (к столетию со дня рождения). Изыскание и фармакологическое исследование веществ, повышающих устойчивость организма к чрезвычайным воздействиям / Под ред. проф. С.Я. Арбузова. - Ленинград, 1968. - С.103-105; Русин В.Я. Влияние дибазола на адаптацию организма к мышечным нагрузкам и холоду // Процессы адаптации и биологически - активные вещества. - Владивосток, 1976. - С.78-88.; Афанасьева Т.Н., Новиков С.Л. О влиянии дибазола на выносливость к физической нагрузке при экспериментальном инфаркте миокарда // Механизмы повреждения, адаптации и компенсации: Тез. научной конф. патофизиологов Прибалтийских ССР и БССР. - Каунас, 1981. - С.12-13; Русин В.Я., Хрусталева Т.Н. Адаптогенный эффект дибазола при действии значительных статических нагрузок на желудочную секрецию // Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах. - Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1981. - С.162-165; Кваченкова Т.Г. Антигипоксические эффекты соединений, проявляющих адаптогенную активность // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сб. науч. тр. V конф. молодых ученых ВГМИ. Т.35, вып.3. - Волгоград, 1982. - С.54-56; Новиков В.С., Бортновский В.Н. Влияние дибазола на показатели неспецифической резистентности человека, находящегося в герметизированном помещении // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1985. - Т.19, №3. - С.68-71; Баскович Г.А., Макаров В.Г., Киселева Н.Н. Влияние суточных ритмов на состояние тиолдисульфидной системы крови и тканей животных при вибрации и введении дибазола // Флуктуация состояния биохимических систем: Сб. науч. тр. / Под ред. В.В. Соколовского. - Ленинград: ЛСГМИ, 1986. - С.40-44; Любомудрова Д.Д., Вознюк Т.И. Оценка эффективности применения дибазола и повышенных доз аскорбиновой кислоты для усиления неспецифической резистентности организма детей // Специфическая профилактика инфекций у детей: Сб. науч. тр. - Ленинград: НИИЭМ им. Пастера, 1986. - С.40-42; Осипова З.А., Любомудрова Д.Д., Аксенов О.А. Выработка интерферона и специфических антител у детей после противокоревой вакцинации при пероральном введении дибазола // Специфическая профилактика инфекций у детей: Сб. науч. тр. - Ленинград: НИИЭМ им. Пастера, 1986. - С.42-43; Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - 15-е изд., перераб. и дополн. - Москва: ООО "Издательство Новая Волна", 2006. - С.415], 2-етилтібензімідазолу гідробромід (бемітіл, бемактор) [Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности // Фармакологическая регуляция процессов утомления: Сб. тр. / Под ред. Ю.Г. Бобкова. - Москва, 1982. - С.7-33; Руководство по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил СССР / Под ред. И.Г. Чурсина. Утверждено начальником Центрального военно - медицинского управления Министерства обороны СССР. - Москва: Военное издательство, 1989. - С.81-82; Плотников М.Б., Саратиков А.С., Плотникова Т.М. и др. Антигипоксические и антиокислительные свойства бемитила // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1989. - Т.107, №5. - С.583-585; Шахназаров А.С., Махновский В.П. Действие бемитила на процессы метаболизма и работоспособность в высокогорье // Физиология человека. - 1991. - Т.17, №4. - С.117-120; Лисенко О.А. Вплив бемітілу на функціональний стан печінки при гіпоксії на фоні перегріву: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. - Одеса, 1994. - 22с.; Допинг и эргогенные средства в спорте / Под общей редакцией В.Н. Платонова. - Киев: Олимпийская литература, 2003. - С.312-316; Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - 15-е изд., перераб. и дополн. - Москва: ООО "Издательство Новая Волна", 2006. - С.124], бромгідрат 2-етилмеркапто-5-етоксибензімідазол (томерзол) [Удовиченко В.И., Кожевникова Л.М., Лосев А.С., Бобков Ю.Г. Лечебная эффективность нового антигипоксанта этомерзола при

експериментальном геморрагическом шоке // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1991. - №2. - С.32-34; Плотнокова Т.М., Фирсов Н.Н., Ваизова О.Е. Механизмы предупреждения этотерзолом нарушений деформируемости эритроцитов при ишемии мозга и рециркуляции // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1992. - Т.55, №4. - С.29-31; Бекетов О.И., Полевик И.В., Сапегин И.Д. та ін. Вивчення церебропротекторних ефектів томерзолу під час моделювання мозкових судинних порушень // Ліки. - 1998. - №4. - С.38-42]; похідні адамантану - N-(2-адамантил)-N-(парабромфеніл)амін (бромантан, ладастен), 2-(п-хлорбензоїл)адамтан (АДК-910, хлодантан) та його бромвмісний аналог (АДК-918) [Руководство по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил СССР / Под ред. И.Г. Чурсина. Утверждено начальником Центрального военно-медицинского управления Министерства обороны СССР. - Москва: Военное издательство, 1989. - С.94; Морозов И.С., Климова Н.В., Сергеева С.А. и др. Производные адамантана, повышающие устойчивость организма к экстремальным воздействиям // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 1999. - №3. - С.28-32; Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. - Волгоград: Волгоградская медицинская академия, 2001. - С.172-282; Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Гришин С.А. и др. Ладастен - перспективное средство фармакологической защиты при развитии утомления и астенических расстройств в экстремальных условиях // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2005. - №1(14), приложение. - С.297-298]; адаптогены розлинного (препарати женьшеню, елеутерококка колючого, лимонника китайського, родіоли рожевої, ехінопанаксу високого, аралії маньчжурської, стеркулії плантанолісної, левзеї сафлоровидної тощо) та тваринного (пантокрин, рантарин) походження [Шустова Т.И., Осьминин Ф.В., Нибуш В.А. и др. Роль индивидуальных особенностей вегетативных реакций при действии адаптогенов на физическую и умственную работоспособность // Физиология человека. - 1987. - Т.13, №4. - С.696-698; Руководство по фармакологической коррекции боеспособности и трудоспособности личного состава Вооруженных Сил СССР / Под ред. И.Г. Чурсина. Утверждено начальником Центрального военно-медицинского управления Министерства обороны СССР. - Москва: Военное издательство, 1989. - С.99-102; Яременко К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины / НИИ фармакологии Томского научного центра СССР. - Томск: Изд-во Томского университета, 1990. - 94с.; Лупандин А.В. Полифенольные адаптогены как альтернатива допингам // Теория и практика физической культуры. - 1993. - №3. - С.30-32; Горчакова Н. Адаптогены в спортивной медицине // Наука в олимпийском спорте. - 2006. - №2. - С.22-36; Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - 15-е изд., перераб. и дополн. - Москва: ООО "Издательство Новая Волна", 2006. - С.128-132]. Слід відзначити, що такі аналоги, як похідні бензімідазолу та адамантану за хімічною будовою є чужорідними для живих організмів речовинами, а адаптогени розлинного та тваринного походження важко стандартизувати за хімічним складом, оскільки вони являють собою комплекс біологічно-активних речовин природного походження, склад якого значною мірою залежить як від кліматичних умов, ґрунтів, в яких вирощувалася рослина, віку тварини, умов її проживання або утримання тощо, так і від технології екстрагування. З практичної точки зору, більш перспективними є речовини метаболічної структури, які, з одного боку, мають чітко встановлену хімічну будову, а з іншого боку - є похідними притаманних живим організмам речовин.

Задача корисної моделі - створення похідного бурштинової кислоти, яке при наявності адаптогенної та стрес-протекторної дії та низької токсичності мало б виражені антигіпоксичні властивості.

Поставлена задача вирішується одержанням малату моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти формули



який отримують наступним способом:

18,9г (0,1моль) моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти розчиняють при нагріванні в 100мл етанолу. До отриманого розчину додають розчин 6,7г (0,05моль) яблучної кислоти в 50мл етанолу. Реакційну суміш залишають на 12год при 20°C, випавший білий дрібнокристалічний осад відфільтровують та перекристалізовують зі 100мл етанолу. В результаті отримують 22,1г (86,3%) малату моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти з температурою плавлення 92-94°C; R<sub>f</sub> 0,55 (система і-пропіловий спирт: вода як 5:1). Будова молекули доведена елементним аналізом: виявлено, %: С 46,67; Н 7,12; N 5,54; C<sub>20</sub> H<sub>36</sub> N<sub>2</sub> O<sub>13</sub>

розраховано, %: С 46,88; Н 7,03; N 5,47.

та спектром ПМР: (триплет 4,17-4,2м.ч.-OCH<sub>2</sub>(4протона); дублет дублетів 3,99-4,02м.ч.(1протон) - енантиомерний СН-протон яблучної к-ти; триплет 2,74-2,8м.ч.-NCH<sub>2</sub>(4протона); два дублета дублетів 2,31-2,57м.ч.(2протона) - діастереотопні СН<sub>2</sub>-протони яблучної к-ти, що частково перекриваються сигналами інших груп протонів; в межах 2,32-2,55м.ч.потрапляють сигнали протонів(триплети) метиленових груп бурштинових залишків, а також N-CH<sub>3</sub> протони), див. креслення.

Проведені дослідження свідчать, що малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, маючи низьку токсичність, проявляє адаптогенну та стрес-протекторну дію, має антигіпоксичну активність.

Біологічну активність малату моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти досліджено в дослідах на тваринах за цілим рядом тестів.

Приклад 1

Досліджували параметри гострої токсичності малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти в порівнянні з сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти. Встановлено, що для малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти ЛД<sub>50</sub> при різних шляхах введення складає (мг/кг): 1408 (внутрішньочеревинно, миші), 3095 (перорально, миші), 1200 (внутрішньочеревинно, щури),

3990 (перорально, щури); для сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти: 1400 (внутрішньоочеревинно, миші), 3000 (перорально, миші), 1000 (внутрішньоочеревинно, щури), 2950 (перорально, щури).

Отже, малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, як і близькому до нього за хімічною будовою сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, не притаманна висока токсичність.

#### Приклад 2

Адаптогенну дію малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти в порівнянні з сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти перевіряли фармакодинамічним методом на щурах на моделі екстремальної ситуації, пов'язаної зі статичним м'язовим напруженням (щури утримувалися високо над підлогою на туго натягнутій гладенькій сталевій струні).

Досліди було проведено на 30 щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 150-200г. Тварини були поділені на 3 групи по 10 в кожній: 1) щури, які зазнали впливу лише статичного м'язового напруження; 2) щури, яким перорально вводили розчин малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти за 30хв перед моделюванням екстремальної ситуації в дозі 400мг на 1кг маси тіла (1/10 від ЛД<sub>50</sub>); 3) щури, яким перорально вводили розчин сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти за 30хв перед моделюванням екстремальної ситуації в дозі 300мг/кг маси тіла (1/10 від ЛД<sub>50</sub>). Визначали час до падіння в клітку. Після обробки отриманих даних встановлено, що під впливом малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти час утримання щурів на струні був більшим на  $24,14 \pm 0,80\%$  та  $22,19 \pm 0,91\%$  відповідно по відношенню до контролю.

Отже, малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти виявляє за вищеописаним тестом адаптогенну активність, співставну з такою у сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти.

#### Приклад 3

Стрес-протекторну активність малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти в порівнянні з сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та транквілізатором діазепамом перевіряли фармакодинамічним методом на щурах на моделі рухового стресу з використанням методики позбавлення експериментальних тварин сну, їжі та води в барабані, що повільно обертається.

Досліди було проведено на 44 щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 150-200г. Тварини були розділені на 4 групи. Тварин 1 та 2 групи на 48 годин поміщали в барабан, що обертається зі швидкістю 0,2км/год, а щури 3 та 4 груп знаходилися у звичайних умовах, але були позбавлені їжі та води. Малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та діазепам вводили щурам внутрішньоочеревинно в дозах 10мг/кг, 10мг/кг та 5мг/кг відповідно 2 рази на добу в умовах рухового стресу (1 група) та у звичайних умовах (3 група). Контрольні тварини - 2 група (активний контроль) та 4 група (пасивний контроль) внутрішньоочеревинно отримували розчинник - ізотонічний розчин натрію хлориду. Оцінку антистресової активності малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та діазепаму проводили за комплексом показників, які характеризують функціональну активність ЦНС, фізичну витривалість та розвиток основних проявів стрес-синдрому.

Перебування контрольних тварин в барабані, що повільно обертається, протягом 48год призводить до суттєвого погіршення всіх досліджуваних показників, особливо показників, які характеризують стан вищої нервової діяльності (навчання), та розвитку стрес-синдрому. Стан контрольних тварин характеризувався зниженням загальної поведінкової активності за тестом "відкрите поле" ( $34 \pm 12\%$ ) від рівня пасивного контролю, зниженням швидкості умовного рефлексу уникання (УРУ) у водному лабіринті ( $56 \pm 13\%$ ), збільшенням кількості помилок під час навчання ( $178 \pm 26\%$ ), зниженням граничної фізичної витривалості за тестом плавання з вантажем, що складає 10% від маси тіла ( $67 \pm 12\%$ ), гіпертрофією наднирників ( $151 \pm 14\%$ ), атрофією тимусу ( $52 \pm 7\%$ ) та утворенням виразок слизової оболонки шлунка ( $5,31 \pm 1,02\%$ ).

Дослідження малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти за умов рухового стресу виявило його виражену захисну дію у відношенні як показників функціональної активності ЦНС, так і у відношенні розвитку цілого ряду патологічних проявів стрес-синдрому. Введення малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти підвищило загальну поведінкову активність ( $83 \pm 9\%$ ), фізичну витривалість (табл.1), майже вдвічі знизило виразкоутворення на слизовій оболонці шлунка (див. табл.1) та повністю захистило за цих умов вищу нервову діяльність. Аналогічні дослідження були проведені з сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та діазепамом (див. табл.1).

Таблиця 1

Вплив малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та діазепаму на показники функціональної активності ЦНС, фізичну витривалість та прояви стрес - синдрому за умов рухового стресу

Показник	Контроль	Сполука		
		малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти	Сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти	діазепам
Кількість спроб досягти критерію навченості (водний лабіринт)	4,63±0,46	2,57±0,22*	2,63±0,24*	7,34±0,76*
Тривалість	257 ± 28	511 ± 95*	505 ± 89*	241 ± 49

плавання, с				
Кількість виразок на слизовій оболонці шлунка	$5,31 \pm 1,02$	$2,21 \pm 0,62^*$	$2,12 \pm 0,57^*$	$1,03 \pm 0,42^*$
Масовий коефіцієнт наднирника, г/кг вихідної маси тіла	$1,231 \pm 0,029$	$1,930 \pm 0,019^*$	$1,972 \pm 0,012^*$	$1,018 \pm 0,023$
Масовий коефіцієнт тимуса, г/кг вихідної маси тіла	$0,98 \pm 0,17$	$1,18 \pm 0,54$	$1,21 \pm 0,47$	$2,33 \pm 0,17^*$

Примітка. -  $*P < 0,05$  порівняно з контролем.

Як видно з наведених у таблиці 1 даних, малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти має виражені стрес-протекторні властивості, співставні з такими сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти. Малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти має переваги у порівнянні з аналогом за дією - діазепамом: на його фоні суттєво підвищується поведінкова активність, значно менше порушуються процеси навчання та відновлення навички, значно вища фізична витривалість на фоні стресорного впливу. На фоні діазепаму більшою мірою попереджується виразкоутворення.

#### Приклад 4

Актопротекторну активність малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти в порівнянні з сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти перевіряли фармакодинамічним методом на щурах по впливу на тривалість плавання тварин.

Досліди було проведено на 18 щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 150-200г. Актопротекторні властивості малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти досліджували на моделі максимального фізичного навантаження у вигляді плавання з додатковим вантажем, що складав 10% від маси тіла, в басейні з температурою 25°C. Тварини були поділені на 3 групи по 6 в кожній: 1) щурі, які зазнали впливу максимального фізичного навантаження; 2) щурі, яким перорально вводили розчин малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти за 30хв перед сеансом фізичного навантаження в дозі 400мг на 1кг маси тіла (1/10 від ЛД<sub>50</sub>); 3) щурі, яким перорально вводили розчин сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти за 30хв перед сеансом фізичного навантаження в дозі 300мг/кг маси тіла (1/10 від ЛД<sub>50</sub>). Реєстрували тривалість плавання щурів.

Встановлено, що тривалість плавання інтактних тварин складала  $72,4 \pm 5,2$ хв, тварин, яким вводили малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти -  $130,3 \pm 11,5$ хв та  $125,7 \pm 12,4$ хв відповідно, що відповідно на 80,0% та 73,6% перевищує зазначений показник для інтактних щурів.

Отже, можна констатувати наявність у малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти актопротекторних властивостей, співставних з такими у іншого похідного бурштинової кислоти - сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти.

#### Приклад 5

Антигіпоксичну активність малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти перевіряли фармакодинамічним методом на мишах на моделі гіперкапічної гіпоксичної гіпоксії.

Експерименти проведені на 10 статевозрілих білих мишах масою  $17,87 \pm 3,00$ г. За допомогою електротермометра медичного ТПЕМ-1 у кожної тварини з точністю до соті частки градуса визначали ректальну температуру перед введенням препарату (вихідна температура,  $T_1$ ) та через 30хв після введення ( $T_2$ ) та розраховували різницю між ними (температурна депресія, dT). Кожну дозу (5750, 1150, 230, 46 і 9мг/кг відповідно) досліджуваної речовини (малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти) вводили тваринам внутрішньочеревинно за 30хв до розміщення у герметичний об'єм. При цьому фіксували тривалість часу до розвитку судом і летального кінця ( $t_{sud}$  та  $t_{let}$  відповідно, хв).

Встановлено, що малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти має певні антигіпоксичні властивості. Так, з 49 пар порівнюваних показників у 7 знайдений статистично вірогідний кореляційний зв'язок високого ступеня кількості: 1) тривалість часу до виникнення судом ( $t_{sud}$ ) - доза препарату; 2) тривалість часу до загибелі ( $t_{let}$ ) - доза препарату; 3) тривалість часу до загибелі ( $t_{let}$ ) - температура тіла після введення препарату ( $T_2$ ); 4) тривалість часу до виникнення судом ( $t_{sud}$ ) - температура тіла після введення препарату ( $T_2$ ); 5) різниця температур (dT) - температура тіла після введення препарату ( $T_2$ ); 6) температура тіла після введення препарату ( $T_2$ ) - доза препарату; 7) тривалість часу до загибелі ( $t_{let}$ ) - тривалість часу до виникнення судом ( $t_{sud}$ ) (таблиця 2).

Фізіологічну суть процесів, які знайшли вираження у значеннях коефіцієнтів кореляції, можна трактувати таким чином. Тривалість часу до виникнення судом обернено корелює з температурою тіла після введення досліджуваної речовини. Це можна пояснити її властивістю знижувати температуру тіла завдяки зменшенню інтенсивності метаболічних процесів, внаслідок чого зменшується кисневий запит організму. Останнім пояснюється збільшення часу перебування тварин у камері до появи судом. Таким же чином можна пояснити і

збільшення тривалості життя у гермокамері при зменшенні температури тіла після введення малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти.

Основним завданням є з'ясування дозозалежності показників антигіпоксичної дії малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти (тривалість часу до розвитку судом, тривалість життя за умов гіперкапнії - гіпоксії) від його дози. Між ними виявлено прямий кореляційний зв'язок високого ступеня (див. табл.2). Це дає підставу вважати, що малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти має певні антигіпоксичні властивості.

Значний інтерес становить кореляційний аналіз тривалості часу до появи судом та летального наслідку у разі перебування за умов гіперкапнії - гіпоксії. Між ними виявлено високий прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,9999$ ;  $P<0,05$ ). Отже, поява судом є грізною ознакою катастрофи в організмі, яка у разі невживання кардинальних заходів неминуче викликає загибель через короткий термін (у мишей у межах 60с). Ця блискавична динаміка та екстремальний стан пояснюється мізерним запасом кисню в організмі, з одного боку, та максимальним енергоспоживанням, викликаним судомом, з іншого. Звідси випливає і практичне значення цієї закономірності: при визначенні антигіпоксичної активності потенційних медикаментозних засобів за умов гіперкапнії - гіпоксії недоцільно продовжувати експеримент до загибелі експериментальних тварин, оскільки судом у цьому випадку є достатньо інформативним показником.

Для математичного опису процесів проведено кореляційно-регресивний аналіз отриманого експериментального матеріалу. На основі цього отримані математичні моделі, які дають можливість розрахувати величини, на які змінюються залежні змінні функції від незалежних змінних (аргументів, констант). Це дає можливість більшою чи меншою мірою проводити математичне моделювання досліджуваних процесів (див. табл.2).

Таблиця 2

Математичні моделі залежності між парами показників за умов гострої прогресуючої гіперкапнії - гіпоксії та профілактичного введення малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти з виявленими достовірними коефіцієнтами кореляції ( $P<0,05$ )

№	Пара показників	Коефіцієнт кореляції, r	Математична модель
1	$t_{\text{суд}}$ - доза	0,888134	$Y = e^{2,71359} X^{0,0631872}$
2	$t_{\text{лет}}$ - доза	0,887559	$Y = e^{2,77547} X^{0,0603588}$
3	$t_{\text{лет}}$ - $T_2$	(-)0,709215	$Y = e^{14,3058} X^{-3,13124}$
4	$t_{\text{суд}}$ - $T_2$	(-)0,706562	$Y = e^{14,7328} X^{(-3,26359)}$
5	$DT - T_2$	0,9221	$Y = -37,9948 + 1,03923X$
6	$T_2$ - доза	0,837135	$1/y = 0,0274111 + 3,81752 \cdot 10^{-7} X$
7	$t_{\text{лет}}$ - $t_{\text{суд}}$	0,9999	$Y = 1 + X$

Примітка. Символ "e" у формулах означає основу натуральних логарифмів, яка складає 2,718281828.

Як видно з табл.2, залежність часу перебування тварин за умов гіперкапнії - гіпоксії до появи судом від дози малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти описується степеневу моделлю типу  $y=aX^b$ . Розрахунки показують, що при зміні величини дози малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти на 1мг тривалість часу до судом збільшується в межах 0,001хв.

Подібні закономірності спостерігаються у разі порівняння залежності тривалості життя від дози малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти. Вказана залежність також описується степеневу моделлю типу  $y=aX^b$ . Подібні числові залежності тривалості часу від зміни дози препарату на 1мг спостерігаються і в цьому випадку.

Залежність тривалості життя тварин від температури тіла, виміряної через 30хв після введення малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, також описується степеневу моделлю типу  $y=aX^b$ . Розрахунки показують, що при зниженні вказаної температури тіла на  $1^{\circ}\text{C}$  тривалість життя тварин збільшується на декілька хвилин.

Подібні закономірності виявлені при кореляційно-регресійному аналізі зв'язку між тривалістю часу до судом і температурою тіла, виміряної через 30хв після введення малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти.

Залежність величини  $dT$  від температури, виміряної через 30хв після введення малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, задовільно описується лінійною моделлю типу  $y=a+bX$  (див. Таблицю 1). Кореляційна залежність у цьому випадку обернена. Іншими словами, що нижча температура після введення препарату, то більше значення  $dT$ .

Залежність температури тіла, виміряної через 30хв після введення малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти, від дози препарату задовільно описується оберненою моделлю типу  $y/1=a+bX$ , яка свідчить, що малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти здатен знижувати температуру тіла. Вказана властивість носить чіткий дозозалежний характер.

Залежність тривалості життя експериментальних тварин за умов гострої прогресуючої гіперкапнії - гіпоксії від тривалості часу перебування у гермооб'ємі до появи судом пряма та високої щільності зв'язку (зв'язок ( $r=0,9999$ )). Математична модель лінійна типу  $y=1+X$ . Це дає підставу вважати тривалість часу до появи судом однією з важливих патогенетичних ознак для проведення фармакологічного аналізу потенційних фармакологічних засобів, зокрема з антигіпоксичною дією.

Отже, малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти є фізіологічно активною речовиною, яка при внутрішньочеревинному введенні знижує температуру тіла, збільшує тривалість часу до появи судом при перебуванні за умов гіперкапнії - гіпоксії, а також віддаляє момент появи летального кінця. Одним з основних механізмів цієї фармакологічної дії манат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти є зниження рівня метаболічних процесів, про що свідчить зниження температури тіла тварин. Вказані процеси відповідно зменшують потребу організму в кисні, що і лежить в основі антигіпоксичної дії цієї біологічно активної речовини.

#### Приклад 6

Антигіпоксичну активність малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти в порівнянні з сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти перевіряли фармакодинамічним методом на щурах на моделі гіпоксичної гіпоксії.

Досліди було проведено на 30 щурах-самцях лінії Вістар масою тіла 150-200г. Визначався середній час життя тварин на "смертельній площадці" (висота 800м над рівнем моря). Для цього щурів поміщали у герметичну шафу, плавно створювали вакуум до зазначеної висоти. Реєстрували тривалість життя за першим атональним вдихом. Тварини були поділені на 3 групи по 10 в кожній: 1) щурі, які зазнали впливу лише гіпоксії; 2) щурі, яким перорально вводили розчин малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти за 30хв перед моделюванням гіпоксичних умов в дозі 400мг на 1кг маси тіла (1/10 від ЛД<sub>50</sub>); 3) щурі, яким перорально вводили розчин сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти за 30хв перед моделюванням гіпоксичних умов в дозі 300мг/кг маси тіла (1/10 від ЛД<sub>50</sub>). Після обробки отриманих даних встановлено, що малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти продовжує тривалість життя тварин на 20,05 ± 0,94% по відношенню до контролю, в той час як сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти не виявив достовірного впливу на досліджуваний показник.

Отже, можна констатувати наявність антигіпоксичної дії у малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти.

#### Приклад 7

Вплив на резистентність до гострого холодового впливу малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти проводили на нелінійних мишах-самцях масою тіла 18-20г в порівнянні з сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти.

Експериментальних тварин поміщали в холодову камеру при температурі (-15°C)-(-17°C) в окремих пластмасових клітках, які певним чином обмежують їх активність. Оцінювали виживаємість мишей за умов тривалого (6год) холодового впливу. Досліджувані сполуки вводили за 1 годину до приміщення в холодову камеру перорально в дозах, що складають 1/10 від ЛД<sub>50</sub> (див. приклади 2, 4, 6). Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин натрію хлориду.

Отримані результати представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти та сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти на виживаємість мишей за гострого охолодження

Сполука	Вживаємість по ходу досліду, %, через годин					
	1	2	3	4	5	6
Малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти	100	100	100	90	70	70
Сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти	100	100	100	90	80	70
Контроль	100	80	60	40	20	0

Отже, можна констатувати наявність у малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти здатності підвищувати резистентність до гострого холодового впливу, співставної з такою у іншого похідного бурштинової кислоти - сукцинат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти.

Таким чином, малат моно[(2-диметиламіно)етилового ефіру] бурштинової кислоти є адаптогеном та стрес-протектором із антигіпоксичною дією. В перспективі в якості лікарського засобу він може знайти застосування в медицині і використовуватися для захисту людей в різних екстремальних ситуаціях (наприклад, при паводках, землетрусах, ураганах, техногенних аваріях, у Збройних Силах, спецслужбах, спорті, при масових пожежах, масових переселеннях тощо).

