

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-3-9

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИАЗОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

М. В. Трошина¹, О. А. Х. Алмухтар¹, Н. Ф. Петухова¹,
И. Н. Крылова², Е. Г. Цублова¹

Исследовано влияние новых сукцинат- и ацетилцистеинат производных бензотиазола, обладающих актопротекторным действием, на структуру индивидуального поведения мышей в обычных условиях и на фоне истощающих физических нагрузок. Установлено, что присутствие в молекуле вещества фрагмента ацетилцистеина способствует увеличению объема паттернов “обнюхивание”, “перемещение”, “движение на месте” на 25 – 228 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем как в обычных условиях, так и при воздействии физических нагрузок. Аналогичным эффектом в указанных условиях опыта обладал и препарат сравнения этилтиобензимидазол. Такие изменения в поведении мышей могут указывать на повышение тонуса двигательных центров, что можно рассматривать в качестве одного из ключевых моментов в актопротекторном действии соединений. Сукцинат не проявляет подобного влияния, более того, в структуре производных аминокбензотиазола и метиламиногидроксibenзотиазола проявляется ярко выраженное депримирующее действие на работу нервных центров вплоть до разрушения нормального поведения в условиях действия истощающих физических нагрузок. На это указывает не только снижение доли паттернов “обнюхивание”, “перемещение” и “норка” на 21 – 85 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем, но и нарушенные связи между ними.

Ключевые слова: производные бензотиазола; сукцинат; ацетилцистеинат; этилтиобензимидазол; индивидуальное поведение мышей; “открытое поле”; физические нагрузки.

ВВЕДЕНИЕ

Производные бензотиазола являются основой создания лекарственных средств с разнообразным спектром действия: противомикробным, противогрибковым, противоопухолевым [5, 12, 15], некоторые вещества из указанной группы используются для функциональной диагностики [11, 13]. Производные бензотиазола также применяют при расстройствах деятельности центральной нервной системы [3, 14]. В связи с этим исследование фармакологической активности соединений из ряда бензотиазолов сохраняет свою актуальность.

В ранее проведенных нами экспериментах была выявлена способность некоторых производных бензотиазола стимулировать физическую работоспособность животных в обычных и осложненных условиях [7, 8]. Величина оказываемого действия превосходила тако-

вое у эталонных лекарственных средств — ладастена (адамантилбромфениламина) и метапрота (этилтиобензимидазола), что явилось основанием для исследования различных аспектов действия новых соединений, в том числе изменения индивидуального поведения животных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были проведены на белых аутбредных мышах-самцах массой 20 – 24 г, полученных в филиале “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования проводили в учете требований Правил лабораторной практики в Российской Федерации [7].

В экспериментах было исследовано действие новых сукцинат- и ацетилцистеинат производных аминокбензотиазола и этоксибензотиазола, синтезированных д.х.н., профессором Смирновым Л. Д. в ИБХФ имени Н. М. Эмануэля РАН. Растворы веществ и эталонный актопротектор этилтиобензимидазол в виде эмульсии с твин-60 вводили внутривентриально за 1 ч до проведения эксперимента. Новые вещества вводили в дозах, в которых соединения проявляли актопротекторную активность. Контрольным животным тем же путем и в те же сроки вводили эквивалентный объем растворителя.

¹ Брянский государственный инженерно-технологический университет, Россия, Брянск, пр-т Станке Димитрова, 3.

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

В эксперименте участвовали 10 групп по 10 мышей: 1-я — контроль; 2-я — аминокбензотиазола сукцинат (0,1 мг/кг); 3-я — этоксиаминобензотиазола сукцинат (0,5 мг/кг); 4-я — гидроксиминобензотиазола ацетилцистеинат (0,5 мг/кг); 5-я — метиламиноэтоксиминобензотиазола сукцинат (1 мг/кг); 6-я — этоксибензотиазола ацетилцистеинат (1 мг/кг); 7-я — этилтиобензимидазол (10 мг/кг); 8-я — физическая нагрузка в виде бега в тредбане; 9–14 группы — перечисленные вещества, но на фоне воздействия физической нагрузки.

Структуру индивидуального поведения животных оценивали по двигательной активности мышей в тесте “Открытое поле” [5]. Мышь помещали в левый нижний угол камеры и в течение 4 мин фиксировали количество элементов поведения (паттернов): обнюхивание, т.е. принюхивание и поворот головы без существенных движений корпусом в вертикальной и горизонтальной плоскости; перемещение, т.е. горизонтальная локомоция; движение на месте, т.е. перемещение передними лапами в горизонтальной плоскости без движения задних лап; вертикальная стойка на задних лапах; стойка с упором, т.е. вертикальная стойка на задних лапах с упором передними в стенку камеры; норка, заглядывание в норку; сидит, т.е. состояние неподвижности; груминг — все разновидности данной реакции, заключающиеся, главным образом, в вылизывании и почесывании; фризинг или замирание. Также определяли число связей между паттернами и их долю в общем количестве связей паттернов для каждой мыши.

При анализе результатов проведенных исследований было изучено 4 интегральные характеристики поведения: эмоциональная реактивность (сумма неподвижных паттернов “сидит” и “фризинг”); эмоциональная тревожность (число элементов поведения подвижности на месте: “движение на месте”, “вертикальная стойка” и “стойка с упором”); ориентировочно-исследовательская активность (сумма активных паттернов “перемещение”, “обнюхивание” и “норка”) и коэффициент подвижности (отношение подвижного паттерна “перемещение” к сумме неподвижных паттернов “сидит” и “фризинг”) [1, 2, 4]. Граф-анализ структуры поведения проводили по методике [9].

Исследование индивидуального поведения проводили в обычных условиях и после проведения теста бега в тредбане (шестидорожечный тредбан, изготовлен в мастерских Брянского государственного университета имени акад. И. Г. Петровского). Мышей подвергали физической нагрузке при скорости движения транспортерной ленты 29–32 м/мин, плоскость движения ленты — горизонтальная, в течение 6 мин.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента. Результаты обрабатывали методами медицинской статистики. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для структуры индивидуального поведения мышей контрольной группы в условиях экспериментов (рис. 1, а) было характерно преобладание паттерна “обнюхивание”, наличие связей между активными паттернами, образующими триады “обнюхивание” — “перемещение” — “норка” и “обнюхивание” — “движение на месте” — “норка”, что соответствует нормальному поведению [2].

В обычных условиях аминокбензотиазола сукцинат (0,1 мг/кг) способствовал появлению в поведении мышей паттерна “вертикальная стойка”, увеличению доли паттернов “норка” и “стойка с упором” на 46 и 30 %, соответственно, и снижению доли паттерна “груминг” на 53 % ($p < 0,05$), по сравнению с контролем (рис. 1, в). В связи с этим значимого изменения интегральных характеристик (эмоциональная реактивность, эмоциональная тревожность, ориентировочно-исследовательское поведение, коэффициент подвижности) поведения не произошло. На фоне действия вещества появились связи “груминг” — “сидит”, “стойка с упором” — “перемещение”, а связь “норка” — “движение на месте” стала менее значимой. На основании представленных данных можно утверждать, что аминокбензотиазола сукцинат (0,1 мг/кг однократно) в обычных условиях существенно не влияет на структуру поведения мышей.

Под влиянием этоксиаминобензотиазола сукцината (0,5 мг/кг) наблюдали достоверное увеличение доли паттернов “перемещение”, “обнюхивание”, “стойка с упором” на 161, 47 и 687 %, соответственно, снижение доли паттернов “норка” (на 41 %), “сидит” (на 37 %) и “груминг” (на 93 %) в сравнении с контролем ($p < 0,05$) (рис. 1, д). В структуре поведения были зафиксированы “тревожные” паттерны: “вертикальная стойка” и “фризинг”. На фоне действия вещества произошло увеличение ориентировочно-исследовательской активности (на 43 %), коэффициента подвижности (на 518 %), а также снизилась эмоциональная реактивность (на 32 %) ($p < 0,05$). Значимость связи “норка” — “обнюхивание” повысилась, а связи “обнюхивание” — “норка”, “норка” — “движение на месте” стали менее значимыми. Переход “норка” — “сидит” исчезает. Паттерн “фризинг” образует связи с паттернами “обнюхивание” и “сидит”. Описанные изменения можно расценивать как способность вещества в обычных условиях увеличивать активность моторных нервных центров и снижать страх перед новой обстановкой.

Гидроксиминобензотиазола ацетилцистеинат (0,5 мг/кг) в обычных условиях достоверно увеличивал долю паттернов “перемещение”, “обнюхивание” и “стойка с упором” на 118, 20 и 233 % и снижал долю паттернов “сидит” и “груминг” на 56 и 82 %, соответственно (рис. 2, а). В поведении отмечен паттерн “фризинг”. Такие изменения в структуре поведения

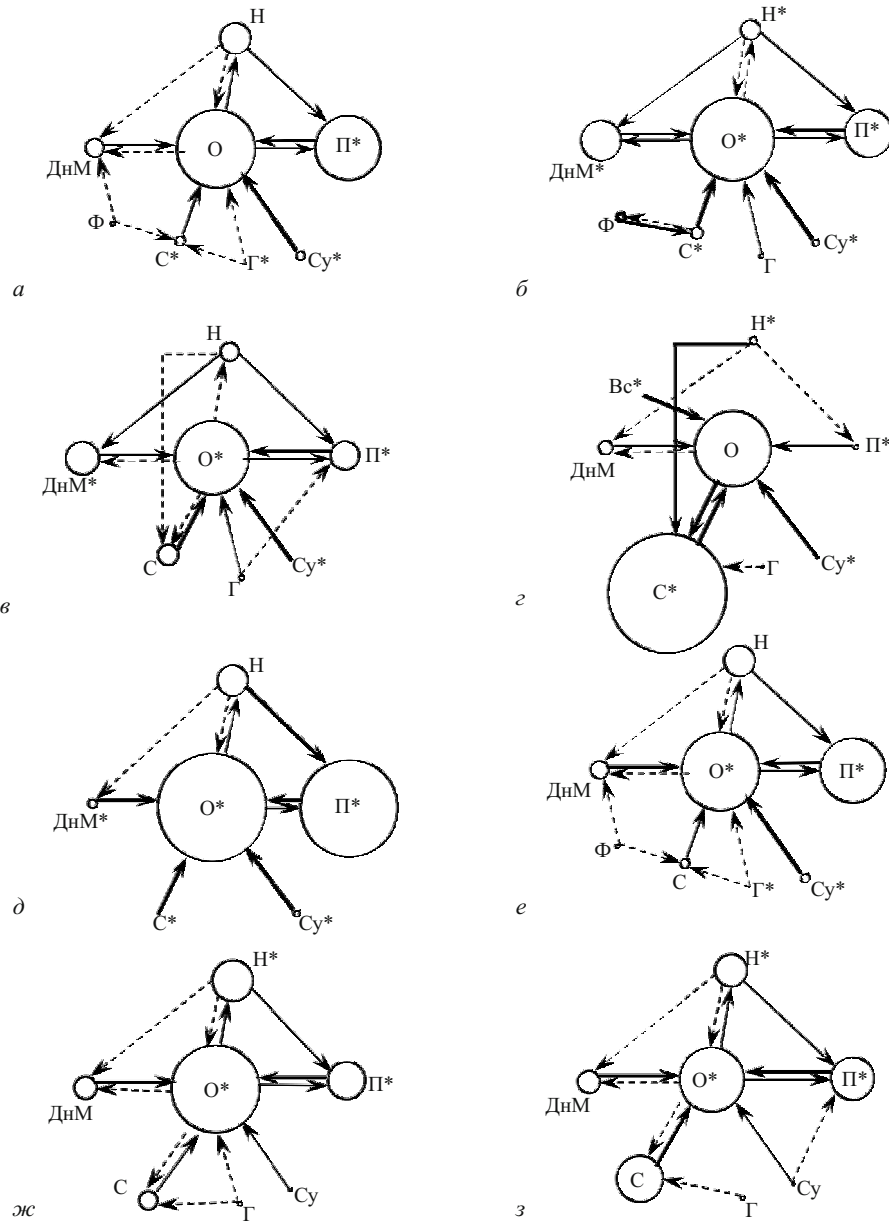


Рис. 2. Структура индивидуального поведения мышей в тесте “Открытое поле”:

a — гидроксиаминобензотиазола ацетилцистеинат (0,5 мг/кг); *б* — гидроксиаминобензотиазола ацетилцистеинат (0,5 мг/кг) + физическая нагрузка; *в* — метиламиноэтоксibenзотиазола сукцинат (1 мг/кг); *г* — метиламиноэтоксibenзотиазола сукцинат (1 мг/кг) + физическая нагрузка; *д* — этоксибензотиазола ацетилцистеинат (1 мг/кг); *е* — этоксибензотиазола ацетилцистеинат (1 мг/кг) + физическая нагрузка; *ж* — этилтиобензимидазол (10 мг/кг); *з* — этилтиобензимидазол (10 мг/кг) + физическая нагрузка.

Этоксibenзотиазола ацетилцистеинат (1 мг/кг) достоверно повышал долю паттернов “перемещение”, “обнюхивание” и “стойка с упором” на 250, 34 и 147 %, соответственно, и снижал долю паттернов “движение на месте” и “сидит” на 59 и 94 %, соответственно, в сравнении с контролем (рис. 2, *д*). Паттерн “груминг” исчез из структуры поведения мышей подопытной группы. В результате указанных изменений произошло повышение ориентировочно-исследовательской активности и коэффициента подвижности на 60 и 2918 %, соответственно, а также снижение эмо-

циональной реактивности и эмоциональной тревожности на 94 и 41 %, соответственно в сравнении с контролем. Повысились вероятности перехода “сидит” — “обнюхивание”, “норка” — “перемещение” и “обнюхивание” — “перемещение”, связи “норка” — “движение на месте” и “обнюхивание” — “норка” потеряли свою значимость, а связи “обнюхивание” — “движение на месте”, “обнюхивание” — “сидит” и “норка” — “сидит” исчезли. Все указанные изменения могут быть связаны со способностью этоксибензотиазола ацетилцистеината значительно повышать тонус нерв-

ных центров, отвечающих за моторные и аналитические функции.

Физическая нагрузка в виде бега в тредбане — стрессовый фактор (рис. 2, б), на что указывает снижение доли паттернов “перемещение” и “норка” на 51 и 30 % ($p < 0,05$), соответственно, и снижению ориентировочно-исследовательской активности и коэффициента подвижности на 13 и 57 %, соответственно. Также наблюдалось снижение на 39 % доли паттерна “стойка с упором”, что, однако, не сказалось на изменении показателя эмоциональной тревожности. Во многом изменения в поведении обусловлены развившимся утомлением, в результате чего на поддержание количества активных паттернов на уровне контрольных значений не остается ресурсов. Увеличение доли паттерна “сидит” на 81 % и появление в структуре поведения паттерна “фризинг” привело к повышению эмоциональной реактивности на 133 % в сравнении с контролем.

Такие изменения на фоне отсутствия значимого изменения объема паттерна “груминг” указывают не только на преобладание в структуре поведения животных состояния эмоционального дискомфорта, но и на истощение ресурсов организма. Критерием изменения эмоционального состояния в поведении животных можно рассматривать и изменение характера связей между паттернами. Стоит отметить появление связи “фризинг” — “сидит”, повышение значимости связей “обнюхивание” — “движение на месте”, “груминг” — “обнюхивание”, а также ослабление связей между паттернами исследовательского поведения “обнюхивание” — “перемещение”, “норка” — “перемещение” и “норка” — “движение на месте”.

Аминобензотиазола сукцинат в условиях воздействия физической нагрузки усугублял ее негативное влияние на функционирование нервных центров (рис. 2, в). Это выражалось в снижении доли паттернов “перемещение”, “обнюхивание” и “груминг” на 42–88 %, увеличении доли паттерна “сидит” на 128–314 %, исчезновении паттерна “стойка с упором” в сравнении с обеими контрольными группами. В структуре поведения в сравнении с контролем появился паттерн “фризинг”, доля которого была выше на 43 % в сравнении с группой, находящейся только под влиянием физической нагрузки. В связи с указанными изменениями произошло значительное увеличение эмоциональной реактивности на 109–389 %, а также снижение ориентировочно-исследовательской активности и коэффициента подвижности на 34–96 % в сравнении с животными обеих контрольных групп. В указанных условиях опыта аминобензотиазола сукцинат способствовал исчезновению связей “норка” — “сидит”, “груминг” — “обнюхивание”; снижению значимости связей “обнюхивание” — “норка”, “обнюхивание” — “перемещение”, усилению связи “обнюхивание” — “сидит”. В сравнении с мышами, находящимися только под влиянием бега в тредбане, повыси-

лась вероятность перехода “норка” — “движение на месте”. Появление связей “фризинг” — “обнюхивание” и “фризинг” — “движение на месте”, способствующей появлению триады между этими элементами поведения, рассматривается как показатель разрушения нормального поведения. Очевидно, что аминобензотиазола сукцинат в указанных условиях опыта усугублял негативное влияние истощающих физических нагрузок на структуру индивидуального поведения животных.

Этоксиаминобензотиазола сукцинат в условиях бега в тредбане способствовал резкому увеличению эмоциональной реактивности на 123 % и снижению коэффициента подвижности на 89 % в сравнении с мышами обеих контрольных групп (рис. 1, е). Такие изменения напрямую связаны с увеличением доли паттерна “сидит” на 173 % и снижением доли паттернов “перемещение”, “норка”, “движение на месте” и “стойка с упором” на 58, 62, 39 и 57 %, соответственно, в сравнении с контролем. На фоне указанных изменений доля паттерна “обнюхивание” увеличивалась на 39 % в сравнении с контролем, однако, несмотря на это, показатель ориентировочно-исследовательской активности не менялся в сравнении с обеими категориями контрольных животных. То есть в условиях физической нагрузки этоксиаминобензотиазола сукцинат усугублял стрессирующее действие указанного фактора и, по-видимому, снижал тонус моторных центров.

Гидроксиаминобензотиазола ацетилцистеинат на фоне бега в тредбане способствовал увеличению доли активных паттернов “перемещение”, “обнюхивание”, “движение на месте” и “стойка с упором” на 21–309 % в сравнении с воздействием только физической нагрузки и на 27–147 % в сравнении с контролем (рис. 2, б). Доля паттерна “сидит” оказалась сниженной (на 47–71 %) у животных обеих контрольных групп. Паттерн “норка” в структуре поведения мышей опытной группы проявлялся на 36 % реже, чем у мышей контрольной группы. Указанные изменения обусловили достоверное повышение эмоциональной тревожности на 95–108 %, ориентировочно-исследовательской активности на 18–42 % и коэффициента подвижности на 80–744 % в сравнении с показателями животных обеих контрольных групп. При этом наблюдалось уменьшение эмоциональной реактивности на 62 % в сравнении с истощающими физическими нагрузками, что можно рассматривать как показатель снижения стрессирующего влияния физической нагрузки. Повышение вероятности переходов между паттернами в триадах “обнюхивание — перемещение — норка” и “обнюхивание” — “движение на месте” — “норка” под влиянием вещества на фоне физической нагрузки в сравнении с обеими контрольными группами указывает на сохранение нормальной нервной активности с одновременной стимуляцией моторных центров. Исчезновение связей “фризинг” — “обнюхивание” и “обнюхивание” — “сидит” и разрушение не-

специфической триады “обнюхивание — сидит — норка” в сравнении с воздействием только физической нагрузки свидетельствует о нормализации структуры поведения, нарушенного истощающими физическими нагрузками.

Среди элементов поведения мышей, находящихся под влиянием метиламиногидроксибензотиазола сукцината и физической нагрузки, значительная доля приходится на паттерн “сидит”, значение которого оказывается выше на 199 – 348 %, чем у животных обеих контрольных групп (рис. 2, з). Доля остальных паттернов, за исключением паттерна “обнюхивание”, проявляется в крайне низком количестве — на 34 – 87 % в сравнении с контрольными группами. Такие изменения в количестве элементов поведения выразились в резком повышении эмоциональной реактивности на 154 %, снижении эмоциональной тревожности на 40 %, ориентировочно-исследовательской активности на 17 % и коэффициента подвижности на 68 % в сравнении с воздействием только физической нагрузки. В сравнении с контролем изменение указанных параметров произошло на 44, 35 и 85 %, соответственно. Указанные изменения, а также исчезновение ряда связей (“обнюхивание” — “норка”, “норка” — “сидит”, “норка” — “обнюхивание”, “груминг” — “обнюхивание”, “фризинг” — “обнюхивание” “обнюхивание” — “перемещение”) и разрушение основных триад (“обнюхивание” — “перемещение” — “норка” и “обнюхивание” — “движение на месте” — “норка”) свидетельствует об усугублении стрессового воздействия истощающих нагрузок на нервные структуры, отвечающие как за управление двигательными функциями, так и за анализ поступающей информации.

Под влиянием физической нагрузки этоксибензотиазола ацетилцистеинат способствовал повышению доли паттернов “перемещение”, “обнюхивание” и “стойка с упором” на 215, 30 и 74 %, соответственно, в сравнении с воздействием физической нагрузки (рис. 2, е). Причем повышенные показатели этих элементов движения сохранялись и по сравнению с показателями мышей контрольной группы. Доля паттерна “сидит” снизилась на 44 % в сравнении с воздействием физической нагрузки и достигла контрольных значений. Аналогичная тенденция была характерна для паттерна “фризинг”. В поведении мышей подопытной группы появился паттерн “вертикальная стойка”, отсутствовавший в обеих контрольных группах. Вероятность перехода между отдельными элементами поведения мышей, находящихся под воздействием этоксибензотиазола ацетилцистеината и физической нагрузки, во многом повторяет таковые значения у мышей контрольной группы. Связи “обнюхивание” — “перемещение”, “норка” — “перемещение” и “сидит” — “обнюхивание” повысили свою значимость. Появились прямая и обратная связи “сидит” — “груминг”, исчезла связь “груминг” — “обнюхивание”. Эти изменения на фоне сохранения показателя эмоциональной

реактивности на уровне контрольных значений могут указывать на проявление элемента комфортного поведения и снижение стрессирующего влияния физической нагрузки на работу ЦНС. Увеличение значения ориентировочно-исследовательской активности (в 1,3 – 1,5 раза) и коэффициента подвижности (в 4 – 5 раз) по сравнению с обеими контрольными группами свидетельствует о стимуляции моторных центров в нервной системе, несмотря на снижение ресурсов организма, вызванное физической нагрузкой.

Препарат сравнения этилтиобензимидазол в обычных условиях (рис. 2, ж) способствовал повышению ориентировочно-исследовательской активности, коэффициента подвижности и снижению эмоциональной тревожности животных в сравнении с контролем. Это обусловлено повышением доли паттернов “перемещение”, “обнюхивание” и “норка” на 26 – 34 % в сравнении с контролем. Такие изменения, а также появление связи “груминг” — “сидит”, уменьшение вероятности переходов “стойка с упором” — “обнюхивание”, “норка” — “движение на месте” можно рассматривать как стимулирующее действие этилтиобензимидазола на поведение животных. Подобные изменения наблюдались и на фоне действия препарата и физической нагрузки (рис. 2, з). Поведение животных отличалось повышенными в 1,4 раза ориентировочно-исследовательской активностью и в 2,2 раза коэффициентом подвижности в сравнении с влиянием бега в тредбане. Характер связей между элементами поведения, а также число паттернов достигли контрольных значений, за исключением паттернов “обнюхивание” и “сидит”, доля которых была выше на 45 и 112 % в сравнении с контролем. Все эти изменения указывают на способность этилтиобензимидазола повышать исследовательскую активность животных, нивелировать действие стрессовых факторов (истощающие физические нагрузки), то есть оказывать психостимулирующее действие в обычных и осложненных условиях, что согласуется с литературными данными [10].

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что новые производные бензотиазола неоднозначно влияют на структуру индивидуального поведения мышей. На проявление указанного эффекта в равной степени влияют и тип заместителя в гетероцикле, и кислотный остаток. В частности, действие ацетилцистеинпроизводных бензотиазола независимо от радикалов в гетероциклической части молекулы как в обычных условиях, так и при воздействии физических нагрузок аналогично таковому у эталонного актопротектора этилтиобензимидазола: зафиксированы изменения, косвенно указывающие на повышение тонуса двигательных центров головного мозга, что можно рассматривать в качестве одного из ключевых моментов в актопротекторном действии новых соединений. К тому же для этоксипроизводных соединений, в отличие от амингидроксипроизводных, выявлена тенденция к устранению стрессирующего дейст-

вия физических нагрузок на ЦНС. В актопротекторном действии сукцинатпроизводных бензотиазола влияния на центральные двигательные структуры не обнаружено, однако соли янтарной кислоты аминобензотиазола и метиламиногидроксibenзотиазола проявляют ярко выраженное депримирующее действие на работу нервных центров вплоть до разрушения нормального поведения в условиях действия истощающих физических нагрузок. Выявленные особенности действия веществ можно использовать в дальнейшем при создании новых соединений, обладающих актопротекторными свойствами.

ВЫВОДЫ

1. Когнитивный статус лабораторных животных на фоне действия новых соединений, исследованный в тесте “Открытое поле”, изменяется неодинаково. Наблюдаемые изменения носят структурозависимый характер.

2. Наличие ацетилцистеина в молекуле гетероциклического производного способствует увеличению объема паттернов “обнюхивание”, “перемещение”, “движение на месте” на 25 – 228 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем как в обычных условиях, так и при воздействии физических нагрузок, что является косвенным свидетельством способности этих веществ повышать тонус двигательных центров.

3. Присутствие сукцинтата в молекуле гетероциклического производного способствует угнетению работы указанных центров, независимо от типа заместителей в гетероцикле. На это указывает не только снижение доли паттернов “обнюхивание”, “перемещение” и

“норка” на 21 – 85 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем, но и нарушенные связи между ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. Высшая школа, Москва* (1991).
2. Т. Г. Иванова, *Вестник БГУ им. акад. И. Г. Петровского*, № 4, 149 – 153 (2011).
3. К. О. Кравченко, В. Й. Мамчур, *Фармац. часопис*, № 1 (2014).
4. В. П. Пошивалов, *Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения*, Наука, Ленинград (1986).
5. Н. А. Пулина, В. Ф. Собин, Т. А. Юшкова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(8), 20 – 23 (2014).
6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.*, Ч. 1, Гриф и К, Москва (2012).
7. Е. Г. Цублова, Т. Н. Иванова, В. В. Яснецов, *Научные ведомости Белгородского гос. университета, Сер.: Медицина. Фармация*, 17, № 4(123), 245 – 249 (2012).
8. Е. Г. Цублова, Т. Г. Иванова, Т. Н. Иванова, В. В. Яснецов, *Военно-мед. ж.*, **334**(7), 17 – 20 (2013).
9. А. М. Чирков, С. К. Чиркова, И. С. Войт, *Физиол. ж.*, **79**(1), 25 – 32 (1993).
10. П. Д. Шабанов, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*, 7(3), 48 – 81 (2009).
11. Th. J. Ae Park, J. W. Lee, H.-K. Kim, et al., *Molecular Pharmaceutics*, **15**(3), 1133 – 1141 (2018).
12. M. Haroun, Ch. Tratat, K. Kositz, et al., *Cur. Topics Med. Chem.*, **18**(1), 75 – 87 (2018).
13. S. Igin, D. Osmaniye, S. Levent, B. N. Sağlık, et al., *Molecules*, **22**, 2187 (2017).
14. B. Kaya, B. N. Sağlık, S. Levent, et al., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **31**(6), 1654 – 1661 (2016).
15. D. Osmaniye, S. Levent, A. B. Karaduman, et al., *Molecules*, **23**, 1054 (2018).

Поступила 15.05.20

INFLUENCE OF NEW BENZOTHAZOLE DERIVATIVES ON INDICATORS OF THE COGNITIVE STATUS OF LABORATORY ANIMALS

M. V. Troshina¹, O. A. N. Almkhtar¹, N. F. Petukhova¹, I. N. Krylova², and E. G. Tsublova¹

¹ Bryansk State Engineering and Technology University, Bryansk, prosp. Stanke Dimitrova 3, Bryansk, 241037 Russia

² N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, Moscow, 119991 Russia

The effect of new succinate and acetylcysteinate derivatives of benzothiazole with an actoprotective effect on the character of individual behavior of mice under normal conditions and against the background of exhausting physical activity was studied. It was established that the presence of acetylcysteine fragment in the drug molecule increased the volume of “sniffing”, “moving”, “movement in place” patterns by 25 – 228% ($p < 0.05$) in comparison to the control both under normal conditions and upon exhaustive physical activity. The reference preparation ethylthiobenzimidazole had a similar effect under the indicated experimental conditions. These changes in the behavior of mice may be indicative of increase in the tone of motor centers that can be considered as one of the key points in the actoprotective effect of test compounds. Succinate did not show such effects. On the contrary, a pronounced deprivative effect on the functioning of nerve centers was observed as manifested in the structure of derivatives of aminobenzothiazole and methylaminohydroxybenzothiazole, up to the destruction of normal behavior under conditions of exhausting physical activity. This was indicated not only by a decrease in the proportion of “sniffing”, “moving” and “mink” patterns by 21 – 85% ($p < 0.05$) in comparison with the control, but also by broken links between them.

Keywords: benzothiazole derivatives; succinate; acetylcysteinate; ethylthiobenzimidazole; mice; individual behavior; open field test; physical activity.