

**І. С. Безверха, Т. М. Пантелеймонова, М. У. Заїка,  
Л. Б. Шарабура, М. С. Фрасинюк<sup>1</sup>,  
В. П. Хиля<sup>2</sup>, С. П. Бондаренко<sup>3</sup>**

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ*

<sup>1</sup>*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 02660 Київ*

<sup>2</sup>*Київський національний університет ім. Т. Шевченка, 01601 Київ*

<sup>3</sup>*Національний університет харчових технологій, 01601 Київ*

## **АНТИДЕПРЕСИВНА І НЕЙРОЛЕПТИЧНА ДІЯ НОВИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ПОХІДНИХ ІЗОФЛАВОНІВ**

Встановлена і досліджена нейротропна активність нових похідних ізофлавононів, що містять у своїй структурі піперидиновий (сполука 1/09) і піперазиновий (сполука 5/09) фрагменти. У досліджах на мишах лінії *Balb/c* при емоційно-стресових станах і в тестах нейрофармакологічної взаємодії з речовинами, які пригнічують (резерпін, трифтазин) або активують (апоморфін) ЦНС, встановлено, що сполука 1/09 виявляє нейролептичну активність, а сполука 5/09 — антидепресивну. Одержані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення нейрофармакологічного спектра і механізмів дії похідних ізофлавононів як субстанцій для розробки нових лікарських засобів.

**Ключові слова:** нітрогеновмісні ізофлавононів, нейролептична активність, антидепресивна активність.

Старіння ЦНС створює передумови для розвитку багатьох видів залежної від віку патології, включаючи такі, що виявляються віковими змінами психіки, поведінкових і емоційних реакцій, порушенням пам'яті, зниженням розумової і фізичної працездатності, рухової активності і т. п. [20, 21]. Неврологічні й психічні розлади в літньому віці дуже часто протікають одночасно з соматичними захворюваннями, ускладнюючи їх. Так, депресія поєднується з кардіологічними розладами у 32,1 % випадків, з кардіоваскулярними — у 27 %, респіраторними — у 21,1 %, цереброваскулярними — у 16,4 % [5, 12]. Разом з тим, численні клінічні дослідження свідчать, що

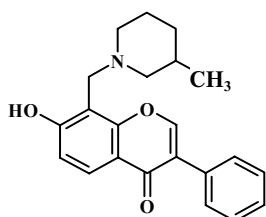
зняттям депресії можна значно покращити якість життя хворих і позитивно змінити профіль ризиків [11, 14, 16, 23]. Однак застосування комплексної терапії з включенням психотропних препаратів у літніх хворих з психопатологічними синдромами і соматичними захворюваннями має низку застережень. Зниження з віком метаболічної активності печінки, сповільнення процесу всмоктування з травного тракту, зниження функціональної здатності нирок та сповільнення екскреції, зменшення вмісту альбуминів у плазмі крові, з якими зв'язується більшість антидепресантів, та підвищення рецепторної чутливості периферичної і центральної нервової системи призводять до зростання ризику побічних і токсичних ефектів [15, 16]. Подібні обставини мають значення для психофармакотерапії літніх людей взагалі, а особливо при супутній соматичній патології. Тому в сучасних умовах істотного зростання числа людей літнього віку в структурі населення, "помолодшання" захворювань за останні десятиліття та збільшення частоти виявлення психопатологічних синдромів при соматичній патології все більшого значення набуває пошук нових засобів профілактики і медикаментозної терапії розладів ЦНС, тісно поєднаних із проблемами геропroteкції [1, 22].

Однією зі сфер пошуку нових нейроактивних речовин є природні біологічно активні сполуки, серед яких особливе місце займають ізофлавонони — фенольні гетероциклічні кисневмісні сполуки, відомі перш за все своїми естрогеноподібними властивостями [3, 6, 10]. Структурна схожість ізофлавононів із багатьма речовинами, що беруть участь у життєдіяльності клітин, пояснює їх вплив на активність ферментів та зв'язування із цитоплазматичними і ядерними рецепторами гормонів і медіаторів. Вони можуть вибірково виявляти як естрогенну, так і антиестрогенну активність, спричиняти опосередковані нейропротекторні [32, 33, 35, 42], кардіопротекторні [28, 46], протиостеопоротичні [27], протиатеросклеротичні [29], протидіабетичні [3], протиканцерогенні [41] та деякі інші ефекти. Численні дослідження свідчать про здатність ізофлавононів імітувати дію естрогенів на мозок, впливати на естрогенні альфа- і бета-рецептори (рецептори окситоцину в гіпоталамусі і рецептори регулювання мРНК у паравентрикулярному ядрі), викликати зміни в естрогензалежних генах, модулювати вплив головного мозку на поведінку, змінювати рівень нейромедіаторів у мозку (зокрема, у старих тварин), послаблювати депресивні прояви [18, 24, 26, 37, 45].

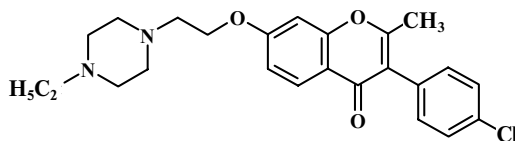
Ізофлавононам, як і іншим флавоноїдам, властива антиоксидантна дія, зумовлена високою рухливістю електронів в ароматичному ядрі їх молекул [3, 13, 30, 31]. Антиоксидантними властивостями пояснюється протекторний вплив ізофлавононів на нервову систему, оскільки саме в нервовій тканині небезпека виникнення оксидативного стресу більша, ніж в інших тканинах, завдяки високій інтенсивності окислювального метаболізму, високому вмісту ліпідів та нижчій активності антиоксидантних ферментів. Встановлено, що при нейроінтоксикації у тварин ізофлавонони запобігають дегенерації нейронів, стресіндукованому пошкодженню ДНК та апоптозу [3, 8, 25, 39, 44]. Ізофлавонони збільшують резистентність нейронів до окислювального стресу та гіпоксії, виявляють мембраностабілізуючу дію, впливають на активність рецепторів та динаміку фізіологічно активних речовин у нерво-

вих клітинах, причому цей вплив носить модулюючий і нормалізуючий характер і не виходить за рамки фізіологічної норми [2, 9, 17, 32, 36, 38, 43].

Нейропсихотропна активність ізофлавінів залишається недостатньо вивченою, але дані літератури та результати наших власних попередніх досліджень свідчать про перспективність розробок у цьому напрямку. Структурна різноманітність флавоноїдів та їх здатність до хімічної модифікації створюють невичерпні можливості в плані одержання нових похідних, дозволяють змінювати їх у потрібному напрямку для підвищення активності, зниження токсичності або розширення спектра фармакологічної дії. Слід зазначити, що важливе місце серед сучасних лікарських препаратів (у тому числі нейротропної дії) посідають нітрогеновісні гетероциклічні сполуки. У зв'язку з цим було синтезовано ряд нітрогеновісних похідних ізофлавінів, з яких в результаті скринінгу виділено дві біологічно активні сполуки: 8-амінометильна похідна 7-гідроксиізофлавіну, що містить залишок 3-метилпіперидину (лабораторний шифр 1/09), та 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси] похідна 2-метил-4-хлорізофлавіну (лабораторний шифр 5/09).



(1/09)



(5/09)

Метою роботи було експериментальне вивчення антидепресивної і нейролептичної активності вказаних сполук.

**Матеріал та методи.** Досліди виконані на самцях і самках мишей віком 5–7 міс лінії *Balb/c*. Досліджувані сполуки — це представлені вище нітрогеновісні ізофлавіони 1/09 (7-гідрокси-8-[(3-метилпіперидин-1-іл)метил]-3-феніл-4Н-хромен-4-он) та 5/09 (7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4Н-хромен-4-он). В якості референтних препаратів застосовували нейролептик хлорпротиксен (Труксал, Х.Лундбек АО, Данія) та антидепресант амітриптилін (Зентіва, Словачія).

Сполуки вводили тваринам одноразово або коротким курсом, перорально у вигляді завису на 2 % крохмальному гелі із розрахунку 0,2 мл на 10 г маси тіла. Дози досліджуваних сполук та еталонних препаратів відповідали 1/25 ЛД<sub>50</sub>, що в розрахунку становило 36 мг/кг сполуки 1/09, 28 мг/кг сполуки 5/09, 10 мг/кг амітриптиліну, 8 мг/кг труксалу. Контрольним тваринам у відповідному об'ємі вводили крохмальний гель. У групах утримувалось від 8 до 10 тварин.

Нейротропну дію вивчали за поведінковими показниками при експериментальних емоційно-стресових станах та нейрофармакологічними тестами взаємодії з речовинами, що пригнічують або активують ЦНС і

за якими можна орієнтовно визначити задіяні нейромедіаторні механізми [7, 19]. Емоційно-стресові стани моделювали в умовах вимушеного плавання мишей при 27 °С (тест Порсолта) та при їх іммобілізації — підвищенні за хвіст (тест ПЗХ). У тесті Порсолта реєстрували кількість випадків і тривалість періодів зупинки плавання (пасивне плавання) за 6 хв спостереження [40]. У тесті ПЗХ визначали час нерухомого завищення (період "відчаю") за 6 хв іммобілізації [34].

У тесті взаємодії із симпатолітиком резерпіном мишам коротким курсом (один раз на добу протягом 3 діб) вводили досліджувані сполуки, а через 1 год після останнього введення — резерпін із розрахунку 2,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно [19]. Через 5 год визначали показники, що характеризують вплив на депресивні ефекти резерпіну — зниження рухової активності, гіпотермію та блефароптоз.

Для встановлення антидепресивної активності вивчали також взаємодію сполук з нейролептиком, який пригнічує ЦНС та викликає у тварин кататонію. Для цього мишам через 1 год після введення досліджуваної сполуки внутрішньоочеревинно вводили трифтазин із розрахунку 5 мг/кг. Протикаталептичну дію оцінювали в динаміці протягом 4 год за здатністю тварини утримувати надану незвичну для неї позу (поза "лектора") на сходинці висотою 3 см. Результати оцінювали за 3-бальною шкалою: при утриманні пози протягом 15–29 с — 1 бал, 30–59 с — 2 бали, >60 с — 3 бали [19].

У тесті з апоморфіном (агоністом дофамінових рецепторів) виявляли нейролептичну активність сполук, оскільки нейролептики як правило запобігають розвитку апоморфінової стереотипії ("вертикалізації"). Апоморфін вводили підшкірно, із розрахунку 5 мг/кг після введення досліджуваних сполук. Відразу ж тварину поміщали у циліндричну дротяну камеру діаметром 12 см і висотою 15 см. Стереотипну поведінку оцінювали сумарно у балах кожні 2 хв протягом 1 год спостереження, реєструючи випадки обнюхування (1 бал), кусання/гризіння (2 бали) та "вертикалізації" — підняття на вертикальну сітку (число балів відповідало числу лап на сітці) [19].

Статистичну значимість відмінностей між групами оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента [4].

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що при вимушеному плаванні у мишей, яким вводили сполуку 1/09, достовірно збільшувалось число випадків зупинки плавання та спостерігалась тенденція до зростання часу пасивного плавання, тобто прояви депресивної поведінки посилювались. Навпаки, після введення сполуки 5/09 депресивність послаблювалась, про що свідчить вірогідне скорочення числа зупинок та тривалості пасивного плавання (табл. 1). Подібні результати одержані у тесті ПЗХ, де після введення сполуки 5/09 у мишей дослідної групи статистично вірогідно (у 2,4 рази) зменшувався час нерухомості порівняно з контролем. У сполуки 1/09 ефект був відсутній.

Результати тесту на антидепресивну дію з резерпіном показали, що у контрольних мишей після введення резерпіну очікувано спостерігались блефароптоз, гіпотермія та помірне зниження рухової активності.

У мишей, яким вводили сполуку 1/09, значення досліджуваних показників як до введення резерпіну, так і після його введення не відрізнялись від контрольних, за виключенням посилення гіпотермії. Навпаки, після введення сполуки 5/09 (до резерпіну) спостерігалось зниження ректальної температури та значне (на 160 % відносно контролю) підвищення горизонтальної рухової активності у "відкритому полі". Введення резерпіну на цьому фоні нівелювало активуючу дію сполуки 5/09 на рухливість мишей, в результаті чого кількість перетнутих квадратів у відкритому полі знижувалась до рівня контрольних тварин. Встановлено також достовірне зменшення блефароптозу, що свідчить про антагонізм з резерпіном і може бути пов'язане з дією на моноамінергічні системи мозку. Відсутність впливу на резерпінову гіпотермію може пояснюватись встановленою нами раніше власною гіпотермічною дією сполуки 5/09.

Таблиця 1

Антидепресивні ефекти ізофлавонові при різних депресивноподібних станах у мишей,  $M \pm m$ 

Показник	Контроль	Сполука 1/09	Сполука 5/09
Тест Порсолта			
Час пасивного плавання, с	72,8 ± 13,0	120,8 ± 22,0	35,0 ± 6,6* <sup>#</sup>
Число епізодів зупинки плавання	5,8 ± 0,4	8,9 ± 0,6*	3,8 ± 0,5* <sup>#</sup>
Тест ПЗХ			
Час нерухомості, с	139,0 ± 13,9	107,0 ± 11,6	58,0 ± 8,0* <sup>#</sup>
Введення резерпіну			
Блефароптоз, бали	0 <sup>а</sup>	0	0
до резерпіну			
після резерпіну	1,9 ± 0,1 <sup>а</sup>	1,5 ± 0,2 <sup>а</sup>	1,3 ± 0,2* <sup>а</sup>
Ректальна температура, °С			
до резерпіну	37,7 ± 0,1	37,5 ± 0,1	37,6 ± 0,1
після резерпіну	36,3 ± 0,1 <sup>а</sup>	35,6 ± 0,2* <sup>а</sup>	35,9 ± 0,4 <sup>а</sup>
Число перетнутих квадратів			
до резерпіну	7,2 ± 2,0	6,9 ± 1,8	18,8 ± 4,7* <sup>#</sup>
після резерпіну	5,3 ± 1,4	9,6 ± 3,5	6,5 ± 1,3 <sup>а</sup>

Примітки: \* —  $P < 0,05$  у порівнянні з контролем, <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  у порівнянні зі сполукою 1/09, <sup>а</sup> —  $P < 0,05$  у порівнянні з даними до резерпіну.

Результати тесту на антидепресивну дію з резерпіном показали, що у контрольних мишей після введення резерпіну очікувано спостерігались блефароптоз, гіпотермія та помірне зниження рухової активності. У мишей, яким вводили сполуку 1/09, значення досліджуваних показників як до введення резерпіну, так і після його введення не відрізнялись від контрольних, за виключенням посилення гіпотермії. Навпаки, після введення сполуки 5/09 (до резерпіну) спостерігалось зниження ректальної температури та значне (на 160 % відносно контролю) підвищення горизонтальної рухової активності у "відкритому полі". Введення резерпіну на цьому фоні нівелювало активуючу дію сполуки 5/09 на рухливість мишей, в результаті чого кількість перетнутих квадратів у відкритому полі знижувалась до рівня контрольних тварин. Встанов-

лено також достовірне зменшення блефароптозу, що свідчить про антагонізм з резерпіном і може бути пов'язане з дією на моноамінергічні системи мозку. Відсутність впливу на резерпінову гіпотермію може пояснюватись встановленою нами раніше власною гіпотермічною дією сполуки 5/09.

Базуючись на тому, що скорочення тривалості періодів нерухомості в тестах Порсолта і ПЗХ, а також антагонізм із резерпіном високо корелюють з антидепресивною активністю, можна прогнозувати активуючі (антидепресивні, антистресорні) властивості у сполуки 5/09 і депримиуючу дію на ЦНС у сполуки 1/09. Ці припущення були підтверджені у наступних дослідках. У тесті на взаємодію з агоністом дофамінових рецепторів апоморфіном сполука 1/09 статистично вірогідно збільшувала латентний період та пригнічувала феномен "вертикалізації", зменшуючи силу стереотипії (табл. 2). Подібний анатагонізм з апоморфіном характерний для типових та деяких атипівих нейролептиків і дозволяє припустити вплив сполуки на дофамінергічні системи мозку. У цьому дослідженні сполука 5/09 не виявила активності, тоді як сполука 1/09 за вираженістю ефекту не поступалась референтному нейролептику труксалу.

Таблиця 2

Вплив ізофлавонів на розвиток апормофінової стереотипії у мишей,  $M \pm m$ 

Показник	Контроль	Сполука 1/09	Сполука 5/09	Труксал
Латентний період, с	2,5 ± 0,4	4,7 ± 0,9*	4,0 ± 0,8	10,3 ± 0,9* <sup>#а</sup>
Сили стереотипії, бали	77,8 ± 8,4	51,3 ± 5,3*	63,6 ± 10,0	56,2 ± 6,0*

Примітки: \* —  $P < 0,05$  у порівнянні з контролем, # —  $P < 0,05$  у порівнянні зі сполукою 1/09, а —  $P < 0,05$  у порівнянні зі сполукою 5/09.

При каталепсії, викликаній у мишей нейролептиком трифтазином, сполука 5/09 в різному ступені (залежно від часу спостереження та введеної дози) послаблювала або повністю запобігала виникненню каталепсії (табл. 3). Зменшення числа тварин із каталепсією та сили каталептогенної дії нейролептика свідчить про антагонізм зі трифтазином і є показовим для антидепресантів. Протикаталептична активність сполуки 5/09 відповідала референтному препарату амітриптиліну.

Таким чином, вперше виявлена і досліджена нейротропна активність нітрогеновмісних похідних ізофлавоону, які містять піперидиновий або піперазиновий фрагменти. У дослідках на тваринах сполука 1/09 виявила ознаки нейролептичної активності, а сполука 5/09 — антидепресивної активності. Результати нейрофармакологічних тестів дозволяють прогнозувати, що механізм дії сполуки 1/09 вірогідно пов'язаний зі впливом на дофамінергічну систему, тоді як сполука 5/09 впливає на моноамінергічну систему мозку. Одержані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення спектра фармакологічної активності та механізмів дії нітрогеновмісних похідних ізофлавонів як потенційних субстанцій для нових лікарських засобів корекції психоемоційних розладів, зокрема в осіб літнього віку із супутньою соматичною патологією.

Таблиця 3

Вплив різних доз ізофлавону 5/09 на розвиток трифлазинової каталепсії у мишей,  $M \pm m$ 

Група	Частка мишей з каталепсією, %	Тривалість епізоду каталепсії, с	Інтенсивність каталепсії, бали
Через 1 год			
Контроль	71	54 ± 18	2,0 ± 0,6
Сполука 5/09, 30 мг/кг	25	26 ± 15	0,8 ± 0,5
Сполука 5/09, 100 мг/кг	0	0*#	0*#
Амітриптилін	0	0*#	0*#
Через 2 год			
Контроль	86	53 ± 11	2,1 ± 0,4
Сполука 5/09, 30 мг/кг	25	24 ± 16	0,5 ± 0,3*
Сполука 5/09, 100 мг/кг	25	8 ± 6* <sup>β</sup>	0,4 ± 0,3*
Амітриптилін	14	2,0 ± 1,8* <sup>#βλ</sup>	0,3 ± 0,2*
Через 3 год			
Контроль	86	55 ± 6	2,1 ± 0,2
Сполука 5/09, 30 мг/кг	50	44 ± 17	1,5 ± 0,3 <sup>λ</sup>
Сполука 5/09, 100 мг/кг	25	7 ± 5* <sup>#β</sup>	0,4 ± 0,3* <sup>#</sup>
Амітриптилін	57	21 ± 8* <sup>β</sup>	1,0 ± 0,4* <sup>β</sup>
Через 4 год			
Контроль	100	50 ± 9	2,3 ± 0,4
Сполука 5/09, 30 мг/кг	75	53 ± 18	1,5 ± 0,4 <sup>λ</sup>
Сполука 5/09, 100 мг/кг	38	10 ± 6*	0,5 ± 0,3*
Амітриптилін	71	28 ± 8 <sup>λ</sup>	1,3 ± 0,4 <sup>βλ</sup>

Примітки: \* —  $P < 0,05$  у порівнянні з контролем, # —  $P < 0,05$  у порівнянні зі сполукою 5/09 (30 мг/кг), <sup>α</sup> —  $P < 0,05$  у порівнянні зі сполукою 5/09 (100 мг/кг), <sup>β</sup> —  $P < 0,05$  у порівнянні з відповідною групою через 1 год, <sup>λ</sup> —  $P < 0,05$  у порівнянні з відповідною групою через 2 год.

## Список використаної літератури

1. Абрамец И. И. Горизонты психофармакологии: попытки выхода за рамки моноаминергических гипотез // Нейронауки: теоретичні і практичні аспекти. — 2006. — 2, № 1–2. — С. 8–13.
2. Афанасьева Ю. Г., Фахретдинова Е. Р., Спирихин Л. В. и др. О механизмах взаимодействия некоторых флавоноидов с фосфатидилхолином клеточных мембран // Хим.-фарм. журн. — 2007. — № 7. — С. 12–14.
3. Барабой В. А. Изофлавоны сои: биологическая активность и применение // Біотехнологія. — 2009. — 2, № 3. — С. 44–54.
4. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л., 1963. — 148 с.
5. Вознесенская Т. Г. Депрессии в пожилом возрасте // Consilium medicum. — 2009. — № 11. — С. 74–79.
6. Доброхотова Ю. Э., Летягина Е. В., Есипова Е. П., Литвинова Н. А. Альтернативная коррекция климактерических расстройств // Эффективная фармакотерпия в акушерстве и гинекологии. — 2008. — № 4. — С. 15–16.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.

8. *Залесский В. И., Великая Н. В.* Антиапоптотические, проапоптотические и антиоксидантные реакции молекул флавоноидов — растительных фенолов // Пробл. харчування. — 2003. — № 3. — С. 1–6.
9. *Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Знание, 2000. — 344 с.
10. *Карева Е. Н., Федорев С. А., Шимановский Н. Л.* Синтетические и растительные лекарственные средства с эстрогеноподобной активностью // Междунар.мед. журн. — 2012. — № 1. — С. 95–100.
11. *Лапшина Л. А., Кравчун П. Г., Шевченко О. С.* Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда // Врач. практика. — 2008. — № 1. — С. 23–30.
12. *Латчман Н. Ф.* Депресія у терапевтичних хворих в первинній ланці загальномедичної допомоги (діагностика, лікування, профілактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К.: УНДІССПН, 2003. — 16 с.
13. *Макаренко О. А., Левицкий А. П., Литвиненко В. И.* и др. Антиоксидантные свойства некоторых природных биофлавоноидов // Вісник ОНУ. — 2010. — 15, вип. 6. — С. 15–20.
14. *Марута Н. А.* Актуальные вопросы лечения депрессий // Новости медицины и фармакологии. — 2010. — № 316. — С. 26–28.
15. *Марценковский И. А.* Клиническая фармакология антидепрессантов: механизмы эффективности и побочных эффектов [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.health.ua.org/article/neuro/6.html>
16. *Погосова Г. В.* Психоземональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты // Consilium medicum. — 2006. — № 5. — С. 54–57.
17. *Потапович А. И., Костюк В. А.* Сравнительное исследование антиоксидантных свойств и цитопротекторной активности флавоноидов // Биохимия. — 2003. — 68, вып. 5. — С. 632–635.
18. *Рожанец В. В.* Пуэрария (кудзу): растение традиционной китайской медицины для лечения алкогольной зависимости и компонент средств, применяемых в наркологической практике // Наркология. — 2005. — № 12. — С. 26–29.
19. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* — М.: ЗАО ИИФ Ремедиум, 2000. — 398 с.
20. *Стадник С. М.* Когнітивна неврологія: пошук триває // Мистецтво лікування. — 2010. — № 2. — С. 60–62.
21. *Старение мозга* / Под ред. В. В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.
22. *Ушкалова А. В., Илларионова Т. С.* Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения // Фарматека. — 2007. — № 20. — С. 10–14.
23. *Чабан О. С., Хаустова О. О.* Терапія пацієнтів з тривожними синдромами в межах невротичних та психосоматичних розладів (серцево-судинна патологія і метаболічний синдром X). Методичний посібник. — К., 2009. — 55 с.
24. *Amer D. A., Kretschmar G., Møller N.* et al. Activation of transgenic estrogen receptor-beta by selected phytoestrogens in a stably transduced rat serotonergic cell line // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2010. — 120, № 4–5. — P. 208–217.
25. *Azcoitia I., Moreno A., Carrero P.* et al. Neuroprotective effects of soy phytoestrogens in the rat brain // Gynecol. Endocrinol. — 2006. — 22, № 2. — P. 63–69.
26. *Blake C., Fabick M. K., Sechell K.* et al. Neuromodulation by soy diets or equal: Anti-depressive & anti-obesity-like influences, age- & hormone-dependent effects //



- BMC Neurosci. — 2011. — **12** (28) [Электронный ресурс]. — Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/12/28>
27. *Castelo-Branco C., Cancelo Hidalgo M. J.* Isoflavones: effects on bone health // *Climacteric*. — 2011. — **14**, № 2. — P. 204–211.
  28. *Chin-Dusting J. P. F., Fisher L. J., Lewis T. V.* et al. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role // *Brit. J. Pharmacol.* — 2001. — **133**. — P. 595–605.
  29. *Demonthy J., Lamarkche B., Jones P. J. H.* Role of isoflavones in hypocholesterolemie effect or soy // *Nutr. Revs.* — 2003. — **61**. — P. 189–203.
  30. *Fritza K. L., Seppanena C. M., Kurzera M. S.* et al. The *in vivo* antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects // *Nutrition Research*. — 2003. — **23**, № 4. — P. 479–487.
  31. *Genovese M. I., Hassimotto N. M. A., Lajolo F. M.* Isoflavone profile and antioxidant activity of Brazilian soybean varieties // *Food Sci. Technol. Internat.* — 2005. — **11**, № 3. — P. 205–211.
  32. *Han-Qing Chena, Xi-Jin Wangc, Zheng-Yu Jina* et al. Protective effect of isoflavones from *Trifolium pratense* on dopaminergic neurons // *Neurosci. Res.* — 2008. — **62**, № 2. — P. 123–130.
  33. *Kasper S., Gastpar M., Müller W. E.* et al. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in acute treatment of mild depression: a reanalysis of data from controlled clinical trials // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2008. — **258**, № 1. — P. 59–63.
  34. *Kulkarni S. K., Dhir A.* Effect of various classes of antidepressants in behavioral paradigms of despair // *Progress in Neuro-Psychopharm. Biol. Psychiatry*. — 2007. — **31**, № 6. — P. 1248–1254.
  35. *Lee Y., Lee H., Sohn H.* Soy isoflavones and cognitive function // *J. Nutrition. Biochem.* — 2005. — **16**, № 11. — P. 641–649.
  36. *Linford N. J., Dorsa D. M.* 17beta-Estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium-ATPase inhibitor thapsigargin // *Steroids*. — 2002. — **67**, № 13–14. — P. 1029–1040.
  37. *Muthyala R. S., Ju Y. H., Sheng S.* et al. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — **12**. — P. 1559–1567.
  38. *Occhiuto F., Palumbo D. R., Samperi S.* et al. The isoflavones mixture from *Trifolium pratense* L. protects HCN 1-A neurons from oxidative stress // *Phytotherapy Res.* — 2008. — **23**, № 2. — P. 192–196.
  39. *Park Y. J., Jang Y., Kwon Y. H.* Protective effect of isoflavones against homocysteine-mediated neuronal degeneration in SH-SY5Y cells // *Amino Acids*. — 2010. — **39**, № 3. — P. 785–794.
  40. *Porsolt R. D., Lenegre A.* Behavioral models of depression // *Experimental Approaches to Anxiety and Depression* / Eds: J. M. Elliott, D. J. Heal, C. A. Morsden. — New York: John Wiley & Sons, 1992. — P. 73–85.
  41. *Raynal J., Momparler L., Charbonneau M., Momparler R. L.* Antileukemic activity of genistein, a major isoflavone present in soy products // *J. Nat. Prod.* — 2008. — **71**, № 1. — P. 3–7.
  42. *Shingo Akiko, Yamashita Idumi, Unohara Mie* et al. Neuroprotective effects of isoflavones as selective estrogen receptor modulators // *Bull. Jap. Soc. Neurochem.* — 2005. — **44**, № 2–3. — P. 227.
  43. *Volz H. P., Murck H., Kasper S.* et al. John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2002. — **164**. — P. 294–300.

44. Wang C. N., Chi C. W., Lin Y. L. et al. The neuroprotective effects of phytoestrogens on amyloid beta protein-induced toxicity are mediated by abrogating the activation of caspase cascade in rat cortical neurons // *J. Biol. Chem.* — 2001. — **276**, № 7. — P. 5287–5295.
45. Whitten P. L., Patisaul H. B., Young L. J. Neurobehavioral actions of coumestrol and related isoflavonoids in rodents // *Neurotoxicol Teratol.* — 2002. — **24**, № 1. — P. 47–54.
46. Wu J., Muir A. D. Isoflavone content and its potential contribution to the antihypertensive activity in soybean angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides // *J. Agric. Food Chem.* — 2008. — **56**, № 21. — P. 9899–9904.

Надійшла 28.03.2013

### АНТИДЕПРЕССИВНОЕ И НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОГЕНСОДЕРЖАЩИХ ИЗОФЛАВОНОВ

И. С. Безверхая, Т. Н. Пантелеймонова, М. У. Заика,  
Л. Б. Шарабура, М. С. Фрасинюк<sup>1</sup>, В. П. Хиля<sup>2</sup>,  
С. П. Бондаренко<sup>3</sup>

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии и нефтехимии  
НАН Украины, 02660 Киев

<sup>2</sup>Киевский национальный университет им. Т. Шевченко,  
01601 Киев

<sup>3</sup>Национальный университет пищевых технологий,  
01601 Киев

Обнаружена и исследована нейротропная активность новых производных изофлавонов, содержащих в своей структуре пиперидиновый (соединение 1/09) и пиперазиновый (соединение 5/09) фрагменты. В опытах на мышах линии *Balb/c* при эмоционально-стрессовых состояниях и в тестах нейрофармакологического взаимодействия с веществами, угнетающими (резерпин, трифтазин) или активирующими (апоморфин) ЦНС, установлено, что соединение 1/09 проявляет нейролептическую активность, а соединение 5/09 — антидепрессивную. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения нейрофармакологического спектра и механизмов действия производных изофлавонов в качестве субстанций для разработки новых лекарственных средств.

**ANTIDEPRESSANT AND NEUROLEPTIC ACTION OF NEW DERIVATIVES OF NITROGEN-CONTAINING ISOFLAVONES**

**I. S. Bezverha, T. N. Panteleymonova, M. U. Zaika,  
L. B. Sharabura, M. S. Frasinuk<sup>1</sup>, V. P. Hilia<sup>2</sup>,  
S. P. Bondarenko<sup>3</sup>**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

<sup>1</sup>Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry  
NAS Ukraine, 02660 Kyiv

<sup>2</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, 01601 Kyiv

<sup>3</sup>National University of Food Technologies, 01601 Kyiv

Detected and studied was the neurotropic activity of new isoflavone derivatives, containing in their structure piperidine (compound 1/09) and piperazine (compound 5/09) fragments. The results of experiments on *Balb/c* mice in emotional-stress conditions and in tests on neuropharmacological interaction with substances inhibiting (reserpine, triftazine) or activating (apomorphine) the CNS revealed the neuroleptic activity of compound 1/09 and antidepressant one – of compound 5/09. The data obtained are indicative of prospectivity of further studies of neuropharmacological spectrum and mechanisms of action of derivatives of isoflavones as substances for developing new medicinal products.

**Відомості про авторів**

**ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України"  
Лабораторія гериатричної фармакології**

І. С. Безверха — керівник лабораторії, д.м.н.

Т. М. Пантелеймонова — пров.н.с., к.б.н. (kuprash@geront.kiev.ua)

М. У. Заїка — пров.н.с., к.м.н.

Л. Б. Шарабура — пров.н.с., к.б.н.

**Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України**

М. С. Фрасинюк — н.с. лабораторії нуклеїнових кислот, к.х.н.

**Київський національний університет ім. Т. Шевченка**

В. П. Хилія — професор кафедри органічної хімії, чл.-кор. НАН України

**Національний університет харчових технологій**

С. П. Бондаренко — доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії, к.х.н.