

УДК 612.822:616.895.4

**І. С. Безверха, Т. М. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура,  
М. С. Фрасинюк\*, В. П. Хиля\*\***

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

*\*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 02660 Київ*

*\*\*Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, 01601 Київ*

## **НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ НОВОЇ ПОХІДНОЇ ІЗОФЛАВОНУ — 7-[2-(4-ЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ЕТОКСИ]-2- МЕТИЛ-3-(4-ХЛОРОФЕНІЛ)- 4Н-ХРОМЕН-4-ОНУ**

У досліджах на мишах *BALB/c* віком 6 міс та щурах *Wistar* віком 12 міс вивчали вплив нової сполуки — нітрогеновмісної похідної ізофлавону — 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4Н-хромен-4-ону (лабораторний шифр 5/09) на основні ланки нейромедіаторних процесів. Сполуку 5/09 вводили тваринам *per os* одноразово із розрахунку 30 і 100 мг на кг маси тіла. Встановлено, що сполука 5/09 має виражену активність у таких серотонін-, дофамін- і ГАМК-залежних тестах, як резерпіновий блефароптоз, апоморфінова "вертикалізація" і тіосемікарбазидові судоми, що дає змогу прогнозувати серотонін-, дофамін- та ГАМК-ергічний механізми реалізації антидепресивної, протитривожної, седативної, міорелаксуючої дії. Також виявлено слабку активність у холінзалежних тестах (ареколіновий тремор та нікотинівий гіперкінез). Одержані дані підтверджують нейропсихотропну дію сполуки 5/09 та свідчать про перспективність її подальшого доклінічного вивчення в якості фармакологічної субстанції.

**Ключові слова:** ізофлавіон 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4Н-хромен-4-он, серотонінергічна, дофамінергічна, холінергічна, ГАМК-ергічна активність.

Зростання частоти психічних розладів у популяції, недостатня розвиненість психіатричної допомоги і високий рівень коморбідності психічних і соматичних розладів створюють загальну медико-соціальну проблему.

Поєднання соматичних захворювань із психічними розладами особливо часто спостерігається в осіб літнього віку, що підвищує ступінь їх соціальної дезадаптації та інвалідизації. Тривога, фобії, депресія є найбільш поширеними психоемоційними розладами у людей старших вікових груп. Разом з тим, зміни фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських засобів у старіючому організмі створюють певні ризики при проведенні психофармакотерапії. Тому одним з пріоритетних напрямів сучасної герофармакології залишається пошук ефективних лікарських засобів нейропсихотропної дії з підвищеним рівнем безпеки і придатних для застосування в осіб літнього віку із соматичними захворюваннями та супутніми психопатологічними синдромами.

Перспективними для пошуку нових фармакологічно активних і геропротекторних речовин є природні сполуки, серед яких особливе місце займають флавоноїди, зокрема ізофлавонони, відомі своїми естрогенopodobними властивостями. Окремі флавоноїди володіють детоксикаційною, гепатотропною, гіполіпідемічною, про/антиапоптотичною, протипухлинною та іншими видами фармакологічної дії [5, 11, 31]. Деякі флавоноїди здатні впливати на активність ферментів та зв'язування із цитоплазматичними і ядерними рецепторами гормонів і медіаторів [11, 23, 31, 39]. Завдяки впливу на рецепторний апарат флавоноїди можуть контролювати сигнальні й виконавчі механізми, що визначають характер клітинної відповіді на дію сигнальних молекул. Встановлено, що деякі флавоноїди є лігандами бензодіазепінових рецепторів, агоністами естрогенових, аденозинових та *Ah*-рецепторів, антагоністами рецепторів факторів росту і т. ін.; окремі флавоноїди здатні спричиняти регулюючий вплив на рівень катехоламінів та їх взаємодію зі своїми рецепторами, знижувати вікову втрату нейронів та запобігати зниженню пізнавальної функції у старих тварин [17, 23, 24, 27, 28, 36, 39]. Антиоксидантні, мембраностабілізуючі, спазмолітичні властивості флавоноїдів відіграють важливу роль у механізмах нейропротекторної дії цих сполук, здатності запобігати апоптозу нервових клітин при окислювальному стресі та впливати на динаміку фізіологічно активних речовин у нервових клітинах [11, 28, 31, 32, 36]. Широкий діапазон і клінічні можливості регулюючої дії флавоноїдів на ключові біохімічні процеси, зокрема в ЦНС, відкривають нові перспективи у створенні нейротропних лікарських засобів на основі як природних флавоноїдів, так і їх синтетичних аналогів та похідних.

Іншим джерелом для пошуку нейроактивних речовин є нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки. Зокрема, заслуговують на увагу сполуки, що містять піперазинний фрагмент у своїй структурі і володіють фармакологічною дією, про що свідчать численні публікації [1, 12, 14, 22, 25, 29, 30, 33–35, 37, 38]. Найбільш вивчені бензилзаміщені піперазини (БЗП), відомі стимулюючою дією на ЦНС. Фармакологічні дослідження на тваринах показали, що БЗП стимулюють вивільнення і гальмують зворотний захват моноамінів у синапсах головного мозку [19, 29]. У великих дозах БЗП призводять до розвитку серотонінового синдрому — тяжкого побічного ефекту серотонінергічних речовин (включаючи лікарські засоби), що супроводжується такими симптомами, як ажитація,

лихоманка, гіперрефлексія, міоклонія та ін. [18, 21, 35]. Це стало однією з причин введення законодавчого контролю за використанням деяких похідних піперазину, що зафіксовано у спеціальних документах ВООЗ [20]. Разом з тим, низка похідних піперазину виступає в якості прекурсорів або проміжних продуктів при синтезі багатьох фармацевтично активних субстанцій — таких, як фторхінолонові антибіотики, препарати для покращення кровотоку в ділянці малого тазу (силденафіл, тадалафіл), антигельмінтики, тощо [15]. Піперазиновий цикл входить структурним фрагментом до низки анагетиків, спазмолітиків, протипухлинних препаратів (дипін, проспідин, спіразидин). Заміщений піперазин — 1-(3-хлор-феніл)піперазин — є синтетичним прекурсором і активним метаболітом антидепресантів тразодону, нефазодону і етоперидону [37]. Піперазинова група включена до складу молекул таких рецептурних препаратів, як міліпертин (антипсихотик), урапідил (альфа-адреноблокатор), а також кількох груп нейролептиків (піперазинові похідні фенотіазину, ди- і моноциклічні похідні піперазину, піперазинові похідні тіоксантену, а також дибензодіазепіну, тієнобензодіазепіну, дибензотіазепіну і дибензоксазепіну — дибензазепіні) [8, 9].

Враховуючи широкий спектр фармакологічної активності та здатність до хімічної модифікації ізофлавононів з одного боку, і нейротропну активність похідних піперазину з іншого боку, видавалось доцільним поєднати їх властивості, ввівши піперазинову групу до молекули ізофлавонону. Переслідуючи таку мету, на кафедрі хімії природних сполук Київського національного університету ім. Тараса Шевченка було синтезовано ряд нітрогеновмісних похідних ізофлавононів, з яких у результаті фармакологічного скринінгу виділено нову сполуку — 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4Н-хромен-4-он (лабораторний шифр 5/09). Експериментальними дослідженнями встановлено, що ця речовина зменшувала тривожність та вираженість депресивного стану при депресії внаслідок зоосоціального конфлікту у самців мишей, дозозалежно впливала на локомоторну активність, збільшувала витривалість до емоційного стресу, виявляла антидепресивну, дозозалежну седативну та транквілізуючу дію [2–4].

Метою роботи було в рамках продовження доклінічного вивчення фармакологічної активності сполуки 5/09 дослідити її вплив на різні ланки нейромедіаторних процесів, задіяних у патогенезі депресій, для прогнозування деяких механізмів дії.

**Матеріал та методи.** Дослідження виконані на самцях мишей *BALB/c* віком 6 міс (22–25 г) та щурах *Wistar* віком 12 міс (280–300 г), одержаних з експериментально-біологічної клініки Інституту геронтології. Залежно від методу дослідження в групах налічувалось від 5 до 10 тварин. Сполуку 5/09 у 2 % крохмальному гелі вводили тваринам перорально одноразово з розрахунку 30 та 100 мг на кг маси тіла. Контрольні тварини одержували носій (розчинник) у відповідному об'ємі (10 мл на кг маси тіла).

Всі дослідження проведені у відповідності до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів із застосуванням тес-

тів нейрофармакологічної взаємодії з резерпіном, апоморфіном, галоперидолом, ареколіном та нікотинном, що дають змогу встановити наявність, відповідно серотонін-, дофамін-, ГАМК- та холінзалежної ланок у механізмі дії досліджуваної речовини [10, 13].

При вивченні серотонінергічної дії щурам вводили резерпін (*Sigma*, США) внутрішньоочеревинно з розрахунку 4 мг на кг і через 1 год — сполуку 5/09. Через 2, 3, 4, 5 і 24 год після введення резерпіну оцінювали блефароптоз у балах (0 — око відкрите, 1 — очна щілина до 2 мм, 2 — очна щілина до 1 мм, 3 — око закрито повністю) [13].

Для стимулювання дофамінергічної системи мишам вводили спочатку сполуку 5/09, через 1 год — агоніст дофамінових рецепторів — апоморфін (*Sigma*) із розрахунку 5 мг на кг, внутрішньоочеревинно [6]. Після цього тварину поміщали у циліндричну камеру з дротяної сітки (висотою 14 см, діаметром 12 см) і досліджували синдром лазіння (феномен "вертикалізації"), оцінюючи кожні 2 хв реакцію у балах (число балів відповідало числу лап на вертикальній сітці). Підраховували сумарний бал для кожної тварини за 1 год спостереження. Як референтний препарат у цьому досліді застосовували нейрорептик хлорпро-тиксен ("Труксал", Х. Лундбек, Данія), що блокує дофамінові (переважно D<sub>2</sub>) рецептори. При виборі дози хлорпро-тиксену (8 мг на кг) застосовували коефіцієнт екстраполяції ефективної разової дози людини на тварину (мишу) [10].

Активність сполуки 5/09 досліджували також у дофамінзалежному тесті з галоперидолом, який блокує дофамінові рецептори та має альфа-адреноблокуючі властивості. Галоперидол ("Галоперидол-Ріхтер", Угорщина) вводили щурам внутрішньоочеревинно із розрахунку 1 мг на кг маси через 1 год після введення сполуки 5/09 [13]. Антагонізм з галоперидолом оцінювали за здатністю зменшувати час катаlepsії та частку тварин із катаlepsією у групі. Вираженість катаlepsії у балах вимірювали методом "сходинки" за *Morpurgo* протягом 4 год спостереження [6, 13]. Для порівняння ефекту запобігання екстрапірамідних порушень, викликаних галоперидолом, застосовували препарат леводопу ("Наком", *Sandoz*, Швейцарія) у дозі, ефективній для тварин (90 мг на кг) [26].

Вплив сполуки 5/09 на ГАМК-ергічну систему оцінювали за розвитком судом, що виникають у результаті пригнічення синтезу гальмівного нейромедіатора ГАМК під дією тіосемікарбазиду (*Shangai Synnad*, Китай), який вводили внутрішньоочеревинно із розрахунку 25 мг на кг через 1 год після введення сполуки 5/09 [16].

Холінолітичну дію досліджували в тесті взаємодії з н-холіноміметиком — нікотинном — та селективним м-холіноміметиком — ареколіном, які вводили через 1 год після попереднього введення сполуки 5/09. Нікотин (*Merck*, США) вводили внутрішньоочеревинно у попередньо підібраній дозі (10 мг на кг). Реєстрували латентний період виникнення судом, вираженість судом у балах та час до загибелі тварин у досліді [13]. Для порівняння використовували антидепресант із холіноблокуючою активністю — амітриптилін (Амітриптилін Зентіва, Словенія) у дозі 45 мг на кг, ефективній для тварин [7].

Ареколін (*Sigma*) вводили підшкірно з розрахунку 25 мг на кг. Реєстрували латентний період, тривалість і вираженість тремору в балах: 0 — відсутність тремору; 1 — локальний малоамплітудний тремор голови, передніх лап або хвоста, 2 — локальний середньоамплітудний тремор, 3 — генералізований мало- або середньоамплітудний тремор всього тіла [6].

Статистичну значимість розбіжностей між групами оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** При блокуванні серотонінергічної системи резерпіном у тварин розвивається комплекс специфічних депресивних симптомів, одним з яких є блефароптоз. В контрольній групі щурів після введення резерпіну помітне звуження повік реєструвалось через 2 год, воно поступово наростало протягом 3–5 год і зберігалось через 24 год після введення резерпіну (табл. 1). У тварин дослідної групи, що одержували сполуку 5/09 у дозі 30 мг на кг, статистично значущі відмінності у вираженості блефароптозу спостерігались через 4 і 5 год; у щурів, яким вводили сполуку в дозі 100 мг на кг, — протягом усього часу спостереження. Подібна активність у серотонінзалежному тесті і виявлений антагонізм із резерпіном характерні для інших антидепресантів і дають змогу прогнозувати серотонінергічний механізм дії сполуки 5/09.

*Таблиця 1*  
Вплив сполуки 5/09 на вираженість блефароптозу у щурів після введення резерпіну, бали ( $M \pm m$ )

Група	Час після введення резерпіну, год				
	2	3	4	5	24
Контроль (резерпін)	1,8 ± 0,3	2,0 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Резерпін + 5/09, 30 мг на кг	1,4 ± 0,2	2,1 ± 0,1	1,5 ± 0,2*	1,6 ± 0,3*	1,1 ± 0,3*
Резерпін + 5/09, 100 мг на кг	0,5 ± 0,3*#	1,1 ± 0,3*#	1,0 ± 0,2*	1,5 ± 0,3*	1,6 ± 0,4*

*Примітки (тут і в табл. 3):* \* —  $P < 0,05$  у порівнянні з контролем, # —  $P < 0,05$  у порівнянні зі сполукою 5/09 у дозі 30 мг на кг.

В тесті з апоморфіном оцінювали вплив сполуки 5/09 на розвиток синдрому лазіння ("вертикалізацію"), який виявляється намаганням тварини, що знаходиться всередині циліндру з дротяної сітки, вилізати на вертикальну поверхню і зависати на ній. Синдром спричиняється активацією апоморфіном постсинаптичних дофамінових рецепторів клітин смугастого тіла. Відомо, що антагонізм з апоморфіном у цьому тесті виявляють седативні, снодійні засоби та ГАМК-міметики [13]. Одержані нами результати показали, що сполука 5/09 у малій дозі викликала тенденцію до зростання, а у великій дозі вірогідно збільшувала латентний період синдрому лазіння та істотно зменшувала його вираженість (табл. 2). Виявлений антагонізм сполуки 5/09 з апоморфіном був подібний до ефекту референтного препарату — хлорпротиксену, антипсихотичні ефекти якого пов'язані з дофамінблокуючою активністю у мезолімбичній системі мозку.

Таблиця 2

**Вплив попереднього введення сполуки 5/09 на перебіг викликаного апоморфіном синдрому лазіння у мишей,  $M \pm t$**

Група	Латентний період синдрому, <i>хв</i>	Вираженість синдрому, <i>бали</i>
Контроль (апоморфін)	4,5 ± 0,3	78,0 ± 8,7
5/09 (30 мг на кг) + апоморфін	6,0 ± 0,8*	56,0 ± 6,5*
5/09 (100 мг на кг) + апоморфін	21,4 ± 8,1*#	35,6 ± 12,1*
Хлорпротиксен + апоморфін	13,3 ± 1,3*# <sup>α</sup>	56,2 ± 6,0*

Примітки (тут і в табл. 4–5): \* —  $P \leq 0,05$  у порівнянні з контролем; # —  $P \leq 0,05$  у порівнянні зі сполукою 5/09 у дозі 30 мг на кг, <sup>α</sup> — у порівнянні зі сполукою 5/09 у дозі 100 мг на кг.

Ще одним тестом на дофамінергічну дію була каталепсія у щурів, викликана галоперидолом — похідним бутирофенону, що блокує центральні дофамінові (D2), а також альфа-адренорецептори. У контрольних щурів після введення галоперидолу каталепсія виникала через 0,5–1 год і протягом 4 год спостереження реєструвалась практично на одному рівні (табл. 3). Разом з тим, введення дослідним тваринам сполуки 5/09 в обох дозах послаблювало вираженість каталепсії, про що свідчить статистично вірогідне зниження її оцінки у балах. Зменшувалась також частка щурів, у яких спостерігалась каталепсія. Так, через 1 год після введення сполуки 5/09 у великій дозі та препарату леводопи у 67 % тварин каталептичні прояви були відсутні, а через 4 год після введення сполуки 5/09 у обох дозах каталепсії не спостерігалось у 25 і 33 % щурів, відповідно. Слід зазначити, що протягом часу спостереження після введення сполуки 5/09 фіксувались дві хвили активності — на 1-й та 4-й год, що може бути пов'язане з дією як самого ізофлавоноу, так і його метаболітів. Максимальна протекторна активність препарату леводопи виявлялась через 1 год після введення. Отже, одержані дані дають підстави вважати, що нейропсихотропні ефекти сполуки 5/09 можуть реалізуватись через вплив на дофамінову нейромедіаторну систему.

Таблиця 3

**Вплив попереднього введення сполуки 5/09 на вираженість галоперидолової каталепсії та частку щурів з каталепсією, *бали (%) M ± t***

Група	Час після введення галоперидолу, <i>год</i>			
	1	2	3	4
Контроль (галоперидол)	6,0 ± 0 (100)	5,8 ± 0,1 (100)	4,8 ± 0,4 (100)	4,6 ± 0,7 (100)
5/09 (30 мг на кг) + галоперидол	2,8 ± 1,1* (63)	4,0 ± 0,8* (88)	5,5 ± 0,1 (100)	2,4 ± 0,7* (75)
5/09 (100 мг на кг) + галоперидол	1,3 ± 0,8* (33)	4,7 ± 0,6 (78)	3,2 ± 0,9*# (78)	2,2 ± 0,8* (67)
Леводопа + галоперидол	1,6 ± 0,9* (33)	4,4 ± 0,8 (100)	3,7 ± 0,7* (100)	4,4 ± 0,9 (100)

При вивченні холінергічного компоненту фармакологічної дії ізофлавону при активації холінергічної системи встановлено, що при введенні мишам селективного м-холіноміметика ареколіну на фоні сполуки 5/09 у обох дозах тремор наступав значно пізніше, ніж у контролі, тривалість тремору істотно не змінювалась, а вираженість його зменшувалась тільки після введення сполуки 5/09 у великій дозі (табл. 4–5). Препарат амітриптилін також збільшував латентний період тремору та, на відміну від сполуки 5/09, скорочував його тривалість, що й слід було очікувати від засобу з відомими холінолітичними властивостями.

Таблиця 4

**Вплив попереднього введення сполуки 5/09 на перебіг ареколінового тремору у мишей,  $M \pm m$**

Група	Латентний період тремору, с	Вираженість тремору, бали	Тривалість тремору, хв
Контроль (ареколін)	65,3 ± 5,0	2,9 ± 0,1	23,0 ± 2,2
5/09, (30 мг на кг) + ареколін	116,3 ± 7,5*	2,6 ± 0,2	24,6 ± 1,2
5/09, (100 мг на кг) + ареколін	118,2 ± 10,4*	2,0 ± 0,2*	27,0 ± 1,5*
Амітриптилін + ареколін	103,0 ± 8,0*	2,5 ± 0,3	14,5 ± 0,4* <sup>#α</sup>

Таблиця 5

**Вплив попереднього введення сполуки 5/09 на перебіг нікотинового гіперкінезу у мишей,  $M \pm m$**

Група	Латентний період судом, с	Вираженість судом, бали	Час настання смерті після введення нікотину, хв
Контроль (нікотин)	75,6 ± 13,0	3,9 ± 0,1	2,6 ± 0,6
5/09 (30 мг на кг) + нікотин	78,0 ± 14,5	4,0 ± 0	1,9 ± 0,6
5/09 (100 мг на кг) + нікотин	61,4 ± 11,8	4,0 ± 0	1,3 ± 0,2*
Амітриптилін + нікотин	112,5 ± 22,0 <sup>α</sup>	3,6 ± 0,2	13,2 ± 2,4* <sup>#α</sup>

При гіперкінезі, викликаному ніотином, сполука 5/09 не впливала на латентний період та вираженість судом, не змінювала період летальності тварин, тобто не виявляла активності у холінзалежному тесті. У групі мишей, що одержували амітриптилін, помітно збільшувався латентний період судом і значно пізніше миші гинули порівняно з контрольними тваринами, що відповідає холінолітичним властивостям препарату.

При інгібуванні ГАМК-ергічної системи головного мозку мишей тіосемікарбазидом введення сполуки 5/09 у обох дозах зменшувало тяжкість судом та збільшувало латентний період їх виникнення та період летальності мишей, тобто сполука послаблювала психомоторне збудження, що розвивається в результаті пригнічення тіосемікарбазидом синтезу ГАМК (табл. 6). Слід зазначити, що виявлена активність щодо ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи пояснює седативний та слабкий міорелаксуючий ефекти, а також анксиолітичний компонент психотропної активності сполуки 5/09, встановлені нами у попередніх дослідженнях [2]. Подібна активність відома для деяких транквілізаторів із седативною та міорелаксуючою дією, наприклад діазепаму.

Таблиця 6

Вплив попереднього введення сполуки 5/09 на перебіг тіосемикарбазидового гіперкінезу у мишей,  $M \pm m$ 

Група	Латентний період судом, хв	Вираженість судом, бали	Час настання смерті після введення тіосемикарбазиду, хв
Контроль (тіосемикарбазид)	36,6 ± 1,2	5,3 ± 0,5	42,1 ± 4,4
5/09 (30 мг на кг) + тіосемикарбазид	54,0 ± 4,0*	4,4 ± 0,8	63,0 ± 5,0*
5/09 (100 мг на кг) + тіосемикарбазид	48,0 ± 4,0*	3,4 ± 0,7*	66,5 ± 5,7*

Примітка: \* —  $P \leq 0,05$  у порівнянні з контролем.

Отже, фармакологічне вивчення сполуки 5/09 показало наявність у неї вираженої активності у серотонін-, дофамін-, ГАМК-залежних тестах та слабку активність — у холінзалежних тестах, що дає змогу прогнозувати серотонін-, дофамін- та ГАМК-ергічний механізми реалізації антидепресивної, протитривожної та седативної дії. Таке поєднання нейрофармакологічних ефектів може бути перспективним для подальшого вивчення цієї речовини в якості активної субстанції для послаблення симптоматики при психоневрологічній патології.

## Список використаної літератури

1. Андронати С. А., Макан С. Ю. Азотсодержащие гетероциклические соединения — лиганды серотониновых рецепторов // Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов и алкалоидов: Мат-лы первой междунар. конф. (Москва, 9–12 окт. 2001 г.) Т. 1. — М.: Ирридиум пресс, 2001. — С. 20–30.
2. Безверха І. С., Бондаренко С. П., Пантелеймонова Т. Н. та ін. 7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)етокси]-2-метил-3-(4-хлорофеніл)-4Н-хромен-4-он та його застосування: Патент 105959 Україна, МПК С07D 311/36, А61К 31/00, С07D 295/04. Заявка № а 2012 13435; заявл. 26.11.2012; опубл. 10.07.2014 // Бюл. № 13.
3. Безверха І. С., Пантелеймонова Т. Н., Заїка М. У. та ін. Антидепресивна і нейролептична дія нових нітрогеновмісних похідних ізофлавонів // Пробл. старения и долголетия. — 2013. — 22, № 2. — С. 145–155.
4. Безверха І. С., Пантелеймонова Т. Н., Шарабура Л. Б. та ін. Антидепресивна дія ізофлавоноу 5/09 при тривожній депресії у самців мишей // Пробл. старения и долголетия. — 2014. — 23, № 2. — С. 101–112.
5. Ботиров Э. Х., Дренин А. А., Макарова А. В. Химическое исследование флавоноидов лекарственных и пищевых растений // Химия растительного сырья. — 2006. — № 1. — С. 48–54.
6. Воронина Т. А., Вальдман Е. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению антипаркинсонической активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: ЗАО ИИФ Ремедиум, 2000. — С. 147–152.
7. Гайдук А. В., Бизунок Н. А. Фармакологический потенциал комбинации амитриптилина и венлафаксина (экспериментальное исследование) // Вестник ВГМУ. — 2013. — 12, № 1. — С. 90–98.



8. Данилов Д. С. Современные классификации антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2010. — № 3. — С. 36–42.
9. Дзержинская Н. А., Сыропятов О. Г., Аладышева Е. И. и др. Основы психофармакотерапии: Пособие для врачей. — К.: Наук. світ, 2007. — 148 с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / Під ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.
11. 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.
12. Нуркенов О. А., Фазілов С. Д., Ахметкаримова Ж. С. и др. Новые полифункциональные производные 1-бензилпиперазина // Докл. НАН Республики Казахстан. — 2011. — № 5. — С. 13–16.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [ред. совет]. — М.: ЗАО ИИФ Ремедиум, 2000. — 398 с.
14. Соболева С. Г., Галатин А. Ф., Карасева Т. П. и др. Синтез и нейротропные свойства 1-арил-4-(3,4,5-триметоксибензоил) пиперазинов // Хим.-фармацевт. журн. — 2005. — № 5. — С. 12–14.
15. Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. — М.: Химия, 2001. — 192 с.
16. Трунова Т. В., Штриголь С. Ю., Крутських Т. В. та ін. Вибір дози *N-N'*-дибензиламідів маленової кислоти в складі супозиторіїв протиепілептичної дії на підставі фармакологічних досліджень // Укр. біофармацевт. журн. — 2012. — № 4. — С. 25–28.
17. Amer D. A., Kretschmar G., Myller 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.
18. Baumann M. H., Clark R. D., Budzynski A. G. et al. Effects of "Legal X" piperazine analogs on dopamine and serotonin release in rat brain // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — **1025**. — P. 189–197.
19. Cohen B. C., Butler R. BZP-party pills: A review of research on benzylpiperazine as a recreational drug // Int. J. Drug Policy. — 2011. — **22**. — P. 95–101.
20. Council Decision on defining 1-benzylpiperazine (BZP) as a new psychoactive substance which is to be made subject to control measures and criminal provision. Council of the European Union. — Brussels, 29 February 2008. — 4 p.
21. Elliott S. Current awareness of piperazines: pharmacology and toxicology // Pharmacol. Toxicol. Drug Tes. Anal. — 2011. — **3**, № 7–8. — P. 430–438.
22. Fagiolini A., Comandini A., Catena Dell'Osso M. et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder // CNS Drugs. — 2012. — **26**, № 12. — P. 1033–1049.
23. Feng Wang, Zhiwen Xu, Chun Tak Yuen et al. 6,2' -Dihydroxyflavone, a subtype -selective partial inverse agonist of GABA<sub>A</sub> receptor benzodiazepine site // Neuropharmacology. — 2007. — **53**, № 4. — P. 574–582.
24. Han-Qing Chen, Xi-Jin Wang, Zheng-Yu Jina et al. Protective effect of isoflavones from Trifolium pratense on dopaminergic neurons // Neurosci. Res. — 2008. — **62**, № 2. — P. 123–130.
25. Haria M., Fitton A., McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders // Drugs Aging. — 1994. — **4**, № 4. — P. 331–355.

26. Khan T. A., Momin W. M., Phadke H. G. et al. Role of dopamine in antiepileptic action of phenytoin // *J. Cont. Med. A. Dent.* — 2014. — **2**, № 3. — P. 29–32.
27. Lee Y. B., Lee H. J., Sohn H. S. Soy isoflavons and cognitive function // *J. Nutr. Biochem.* — 2005. — **16**, № 11. — P. 641–649.
28. Linford N. J., Yang Y., Cook D. G. et al. Neuronal apoptosis resulting from high doses of the isoflavone genistein: role for calcium and p42/44 mitogenactivated protein kinase // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. — **299**, № 1. — P. 67–75.
29. Nagai F., Nonaka R., Saton Hisashi Kamimura K. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain // *Eur. J. Pharmacol.* — 2007. — **559**, № 2–3. — P. 132–137.
30. Odagaki Y., Toyoshima R., Yamauchi T. Trazodone and its active metabolite *m*-chlorphenylpiperazine as partial agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors assessed by [<sup>35</sup>S]GTPγ binding // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — **19**, № 3. — P. 235–241.
31. Orggaard A., Jensen L. The effects of soy isoflavones on obesity // *Exp Biol Med.* — 2008. — **233**, № 9. — P. 1066–1080.
32. Park Y. J., Jang Y. M., Kwon Y. H. Isoflavones prevent endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal degeneration by inhibiting tau hyperphosphorylation in SH-SY5Y cells // *J. Med. Food.* — 2009. — **12**, № 3. — P. 528–535.
33. Raffa R. B., Shank R. P., Vaught J. L. Etoperidone, trazodone and MCPP : *in vitro* and *in vivo* identification of serotonin 5-NT<sub>1A</sub> (antagonistic) activity // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1992. — **108**, № 3. — P. 320–326.
34. Romero L., Celada P., Martin-Ruiz R. et al. Modulation of serotonergic function in rat brain by VN2222, a serotonin reuptake inhibitor and 5-NT<sub>1A</sub> receptor agonist // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — **28**, № 3. — P. 445–456.
35. Schep L. J., Slaughter R. J., Vale J. A. et al. The clinical toxicology of the designer "party pills" benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine // *Clin. Toxicology*. — 2011. — **49**. — P. 131–141.
36. Shingo Akiko, Yamashita Idumi, Unohara Mie et al. Neuroprotective effects of isoflavones as selectiv estrogen receptor modulators // *Bull. Japan. Soc. Neurochem.* — 2005. — **44**, № 2/3. — P. 227–232.
37. Stahl S. M. Mechanism of action of Trazodone: a multifunctional Drug // *NCS Spectr.* — 2009. — **14**, № 10. — P. 536–546.
38. Tordera R. M., Monge A., Del Rio J. et al. Antidepressant-like activity of VN2222, a serotonin reuptake inhibitor with high affinity at 5-NT<sub>1A</sub> receptors // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — **442**, № 1–2. — P. 63–71.
39. 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. — **16**, № 276. — P. 5287–5295.

Надійшла 12.06.2015

**НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО  
ИЗОФЛАВОНА — 7-[2-(4-ЭТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ЭТОКСИ]- 2-МЕТИЛ-3-  
(4-ХЛОРОФЕНИЛ)-4Н-ХРОМЕН-4-ОНА**

И. С. Безверхая, Т. Н. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура,  
М. С. Фрасинюк\*, В. П. Хилия\*\*

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

\*Институт биоорганической химии и нефтехимии  
НАН Украины, 02660 Киев

\*\*Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко, 01601 Киев

В опытах на мышах *BALB/c* в возрасте 6 мес и крысах *Wistar* в возрасте 12 мес изучали влияние нового соединения — нитрогенсодержащего производного изофлавона — 7-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этоксид]-2-метил-3-(4-хлорофенил)-4Н-хромен-4-она (лабораторный шифр 5/09) на основные звенья нейромедиаторных процессов. Соединение 5/09 вводили животным *per os* однократно из расчета 30 и 100 мг на кг массы. Установлено, что соединение 5/09 проявляет выраженную активность в таких серотонин-, дофамин- и ГАМК-зависимых тестах, как резерпиновый блефароптоз, апоморфиновый синдром лазания и тиосемикарбазидовые судороги, что позволяет прогнозировать серотонин-, дофамин- и ГАМК-ергический механизмы реализации антидепрессивного, противотревожного, седативного, миорелаксирующего действия. Исследуемое соединение обладает слабой активностью в холинзависимых тестах (ареколиновый тремор и никотиновый гиперкинез). Полученные данные подтверждают нейропсихотропное действие соединения 5/09 и свидетельствуют о перспективности его дальнейшего доклинического изучения в качестве фармакологической субстанции.

**NEUROTROPIC ACTIVITY OF A NEW ISOFLAVONE DERIVATIVE —  
7-[2-(4-ETHYL-PIPERAZIN-1-YL) ETOXI]-2-METHYL- 3-(4-  
CHLOROPHENIL)-4H-CHROMEN-4-ON**

I. S. Bezverkhaia, T. N. Panteleimonova, L. B. Sharabura,  
M. S. Frasyuniuk\*, V. P. Hilia\*\*

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

\*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry  
NAS Ukraine, 02660 Kyiv

\*\*Taras Shevchenko National University of Kyiv, 01601 Kyiv

The effect of a new compound — nitrogen-containing isoflavone derivative 7-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)etoxi]-2-methyl-3-(4-chlorophenil)-4H-chromen-4-on (laboratory code 5/09) — on the

main components of neuromediator processes was studied in experiments on 6-month *BALB/c* mice and 12-month *Wistar* rats. Compound 5/09 was administered once *per os* at a dose of 30 and 100 mg/kg bw. The results obtained showed compound 5/09 to be quite effective in such serotonin-, dopamine- and GABA-dependent tests as reserpine blepharoptosis, apomorphine climbing syndrome and thiosemicarbozide spasms, suggesting to forecast serotonergic, dopaminergic, and GABA-ergic mechanisms of realization of anti-depressive, anti-anxiety, sedative, and myorelaxant effects. The compound under study showed low activity in choline-dependent tests (arecoline tremor and nicotine hyperkinesia). The findings confirm the neuropsychotropic effects of compound 5/09 and indicate the prospects of its further preclinical study as a pharmacological substance.

#### **Відомості про авторів**

ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України"

*Лабораторія геріатричної фармакології*

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

Т. М. Пантелеймонова — пров.н.с., к.б.н. (panteleymonov01@ukr.net)

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. Хиля — професор кафедри органічної хімії, чл.-кор. НАН України