

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 616. 36-002.01.89.016.2

### ВПЛИВ МОДИФІКОВАНИХ ІЗОФЛАВОНОЇДІВ І ХРОМОНІВ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ

О.І.Набока, Л.М.Вороніна, Б.А.Самура

Національний фармацевтичний університет

**Проведені скринінгові дослідження з вивчення впливу 40 модифікованих ізофлавоноїдів і хромонів на поведінкові реакції у щурів. Отримані дані свідчать, що сполука 17 потенціє дію судомних отрут, внаслідок чого збільшується тяжкість клоніко-тонічних судом, а також викликає проявлення чіткої фази тонічної екстензії. Встановлено, що протисудомна активність сполуки 38 була більш вираженою, але поступається дії фенобарбіталу і дифеніну. Серед похідних ізофлавоноїдів і хромонів, що вивчалися, виявлені сполуки, які мають седативні та аналептичні властивості, що визначає перспективність їх подальшого вивчення.**

Хімічні речовини, що за своєю будовою являють собою модифіковані ізофлавоноїди і хромони, останнім часом привертають чималу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям. Численні літературні дані свідчать про широкий спектр дії — від протизапальної, діуретичної, гіпотензивної, гіпоглікемічної до дії на центральну нервову систему [4, 6, 9,10].

На кафедрі біологічної хімії НФаУ нами був проведений цикл робіт з вивчення гострої токсичності, антиексудативної, гіпоглікемічної, антиоксидантної, аналептичної та діуретичної активності 40 похідних ізофлавоноїдів і хромонів [1, 2]. Ці речовини були одержані на кафедрі органічної хімії Київського національного університету ім. Т.Г.Шевченка під керівництвом професора В.П.Хілі та на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора В.М.Ковальова.

Синтезовані сполуки є кристалічними речовинами, не розчинними у воді, але розчинними у полярних органічних розчинниках. Їх чистоту доведено хроматографічно, а будову — спектральними методами.

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу нових 40 сполук — модифікованих ізофлавоноїдів і хромонів на поведінкові реакції у щурів.

#### Матеріали та методи

Взаємодію модифікованих ізофлавоноїдів і хромонів з судорожними отрутами та вплив відібраних

сполук на агресивність поведінки тварин вивчали на білих щурах-самцях масою 170-200 г [3, 5, 7, 8].

Експерименти з тваринами проводилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Дані обробляли методами параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [5].

#### Результати та їх обговорення

Отримані дані про вплив похідних ізофлавоноїдів і хромонів представлені в табл. 1.

Аналіз представлених даних показав, що серед усіх вивчених речовин найбільш виразну протисудомну дію показала сполука 38, яка вірогідно викликала збільшення латентного періоду первинних судомних проявів та запобігала загибелі всіх тварин, слабкий захисний ефект виявили сполуки 4, 9, 12, 33, 36 і 37. Після їх введення у тварин відмічалися лише поодинокі судомні напади. У вивчених дозах сполуки запобігали загибелі більшості тварин у порівнянні з контрольною групою.

Потенційовану дію судомних отрут спостерігали після введення сполук 17, 19 і 20. Після їх введення відмічали зменшення латентного періоду перших судомних проявів, викликаних судомними отрутами. При цьому у всіх дослідних групах щурів, яким вводили вищевказані речовини, зростала тяжкість судом, скорочувалася тривалість життя з наступною загибеллю всіх тварин, що свідчить про синергізм фармакологічного ефекту цих речовин з досліджуваними судомними отрутами (коразолом, камфорою і кордіаміном).

Протисудомну активність досліджуваних речовин порівнювали з дифеніном і фенобарбіталом. Встановлено, що протисудомна активність сполуки 38 поступається антиконвульсивним властивостям дифеніну і фенобарбіталу.

Дані про вплив деяких похідних ізофлавоноїдів і хромонів на поріг емоційних реакцій щурів наведені у табл. 2 і на рис.

Аналіз представлених даних показав, що деякі похідні хромонів (сполуки 31, 35, 36-40) мають

Таблиця 1

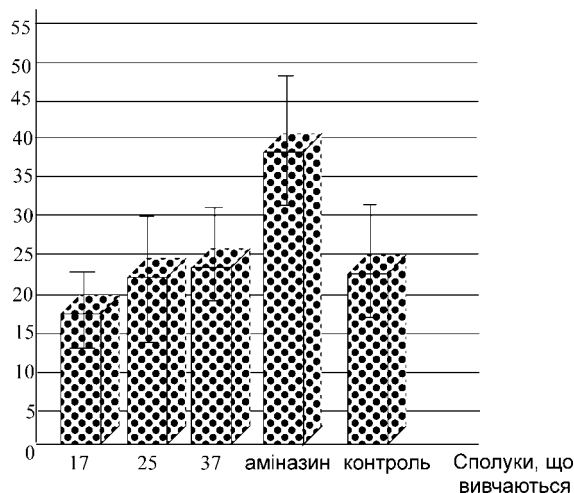
Взаємодія похідних ізофлавоноїдів і хромонів з коразолом, камфорою і кордіаміном

№ сполуки	Доза, мг/кг	Важкість судом		
		коразол, 80 мг/кг	камфора, 1,2 мг/кг	кордіамін, 300 мг/кг
1	30,5	+	-	+
2	32,8	-	-	-
3	34,5	-	-	-
4	37,8	+	+	+
5	36,5	-	-	-
6	29,5	-	-	-
7	33,5	-	-	-
8	41,5	+	+	-
9	27,9	+	+	+
10	39,5	-	-	-
11	41,8	-	-	-
12	34,9	+	+	+
13	28,5	-	+	+
14	38,5	-	-	+
15	31,5	-	-	-
16	34,0	-	-	-
17	28,8	---	---	---
18	26,5	-	-	-
19	33,9	--	--	--
20	27,5	--	--	-
21	28,9	-	-	-
22	32,5	-	+	-
23	39,8	+	-	-
24	34,7	+	-	-
25	30,9	-	-	-
26	23,5	-	-	-
27	37,5	-	-	-
28	36,9	-	+	-
29	38,9	-	-	-
30	21,5	-	-	-
31	27,8	-	+	-
32	41,5	+	-	+
33	33,5	+	+	+
34	22,5	+	++	+
35	26,9	+	+	++
36	28,9	+	+	+
37	39,5	+	+	+
38	31,5	++	+++	+
39	24,5	++	+	+
40	22,8	+	+	+
Дифенін	96,0	++++	++++	++++
Фенобарбітал	10,0	+++	+++	+++

Примітки:

- відсутність протисудомного ефекту;
- , --- виразні клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою тонічної екстензії;
- клоніко-тонічні судоми з летальним наслідком;
- + слабкий захисний ефект;
- ++ протисудомна дія;
- +++ виразна протисудомна дія;
- ++++ повний захист від судом.

Звуковий поріг у вольтях



Поріг агресивності у вольтях

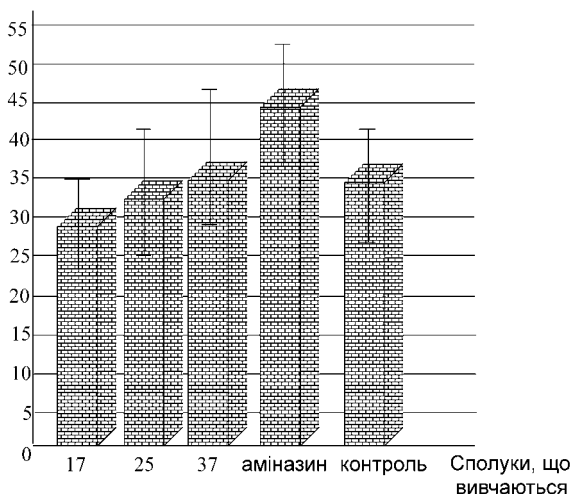


Рис. Вплив похідних ізофлавоноїдів і хромонів на поріг емоційних реакцій у щурів у порівнянні з аміназином (5 мг/кг) (вказані довірчі інтервали для  $p < 0,05$ ).

заспокійливу дію, знижуючи агресивність поведінки тварин при електричному подразненні.

Найбільш активними були сполуки 36 і 38, які викликали підвищення звукового порогу на 16,0-22,5% і порогу агресивності на 10-13%. Сполуки 17, 19 і 25 навпаки виявили психостимулюючу дію, знижуючи звуковий поріг і поріг агресивності тварин. Найбільшу аналептичну здатність виявила сполука 17, під впливом якої спостерігали зниження звукового порогу на 22% і порогу агресивності на 16,8%.

Седативні властивості сполуки 38 порівнювали з аміназином. Встановлено, що за дією аміназин перевищує досліджувану сполуку.

**ВИСНОВКИ**

Дослідження показали, що сполука 17 потенціює дію судомних отрут, внаслідок чого збільшується тяжкість клоніко-тонічних судом, а також проявляється чітка фаза тонічної екстензії, натомість протисудомна активність сполуки 38 поступається дії фенобарбіталу і дифеніну.

Таблиця 2

Вплив модифікованих ізофлавоноїдів і хромонов на поріг емоційних реакцій у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Звуковий поріг			Поріг агресивності		
		M±m у вольтах	у % до контролю	довірчий інтервал при p=0,05	M±m у вольтах	у % до контролю	довірчий інтервал при p=0,05
7	33,5	24,6±2,9	104,2	17,49÷31,71	36,7±3,1	102,8	29,10÷44,30
17	28,8	18,4±2,6	78,0	12,03÷24,77	29,7±2,3	83,2	24,10÷35,34
19	33,9	19,3±2,8	81,8	12,44÷26,16	31,6±2,9	88,5	24,50÷38,70
25	30,9	22,4±3,3	94,9	14,31÷30,49	33,2±3,6	93,0	24,40÷42,00
31	27,8	25,9±2,9	109,7	18,79÷33,01	37,1±3,2	103,9	29,30÷44,90
35	26,9	26,4±3,5	111,9	17,82÷34,98	38,4±4,1	107,6	28,35÷48,45
36	28,9	27,9±2,4	118,2	22,02÷33,78	39,3±3,4	110,1	30,97÷47,63
37	39,5	25,4±3,0	107,6	18,05÷32,75	36,9±3,7	103,4	27,83÷45,97
38	31,5	28,9±3,2	122,5	21,06÷36,74	40,4±3,5	113,2	31,82÷48,98
39	24,5	27,0±2,7	114,4	20,38÷33,62	37,6±2,9	105,3	30,49÷44,71
40	22,8	27,2±3,4	115,3	18,87÷35,53	38,7±3,8	108,4	29,39÷48,01
Контроль		23,6±3,1	100	10,66÷31,20	35,7±2,8	100	28,84÷42,56
Аміназин	5,0	40,6±3,4	172,0	32,27÷48,93	44,4±3,2	124,4	36,56÷52,20

Серед похідних ізофлавоноїдів і хромонов, що вивчалися, виявлені сполуки, які мають седативні

та аналептичні властивості, що визначає перспективність їх подальшого вивчення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Л.Н., Набока О.И., Хиля В.П. Противовоспалительная активность модифицированных изофлавоноидов и хромонов. — Матер. науч.-практ. конф. "Лекарства — человеку". — Х., 1996. — Т. X. — С. 127-129.
2. Воронина Л.Н., Набока О.И., Самура Б.А. Доклиническое изучение диуретической активности хромэткарба // Междунар. сб. науч. тр. IV научно-практ. конф. по созданию и апробации новых лек. форм, 4-5 июня 1997. — Москва. — С. 343-347.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 143.
4. Маликов В.М., Юлдашев М.П. // Химия природ. соед. — 2002. — №4. — С. 299-324.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 117-320.
6. Титова А.А., Батюк В.С. Новые флавоноиды из некоторых видов боярышника. В сб.: "Реализация науч. достижений в практ. фармации". — Х., 1991. — С. 207.
7. Тринус Ф.П. Методы скрининга и фармакологического изучения фармакологических средств: Метод. рекоменд. — К., 1984. — С. 27.
8. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. — К.: Здоров'я, 1992. — С. 71-72.
9. Ahmed A.Ahmed, Awatef M.Khattab, Mary H.Grace, Malek M.Sahl // Fitoterapia. — 2001. — Vol. 72. — P. 756-759.
10. Encyclopedia of Plant Physiology. New Series / Ed. A.Pirson, M.H.Zimmermann. — Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1982. — P. 166, 178.

УДК 616. 36-002.01.89.016.2

ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИЗОФЛАВОНОИДОВ И ХРОМОНОВ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС

О.И.Набока, Л.Н.Воронина, Б.А.Самура

Проведены скрининговые исследования по изучению влияния 40 модифицированных изофлавоноидов и хромонов на поведенческие реакции у крыс. Полученные данные свидетельствуют, что соединение 17 потенцирует действие судорожных ядов, в результате чего увеличивается тяжесть клонико-тонических судорог, а также вызывает проявление четкой фазы тонической экстензии. Установлено, что противосудорожная активность соединения 38 была более выраженной, но уступает таковой у фенобарбитала и дифенина. Среди производных изофлавоноидов и хромонов выявлены соединения, которые обладают седативными и аналептическими свойствами, что определяет перспективность их дальнейшего изучения.

UDC 616. 36-002.01.89.016.2

THE INFLUENCE OF MODIFIED ISOFLAVONOIDS AND CHROMONS ON RATS' BEHAVIORAL RESPONSE

O.I.Naboka, L.N.Voronina, B.A.Samura

The screening research of the influence of 40 modified isoflavonoids and chromons on rats' behavioral response has been carried out. The data obtained testify that compound 17<sup>th</sup> potentiates the action of spasmodic poisons. As a result of it the severity of clonical-tonic convulsions has been increased and it causes the manifestation of the distinct phase of tonic extension. The anticonvulsant activity of compound 38 has been proven to be more marked, but it is not inferior to that of phenobarbital and diphenine. Among the derivatives of isoflavonoids and chromons the compounds that possess sedative and analeptic properties have been revealed and their further research is promising.