рактеризующиеся широким фармакологическим спектром действия. Исследования последних лет свидетельствуют о перспективности и целесообразности использования этих растений в качестве источника получения эффективных лекарственных препаратов и пищевых добавок.

Нами изучены два вида - горошек изменчивый (V. variabilis L.) и горошек обрубленный (V. truncatula Fich. ex Bibl.). Сырье заготавливали в фазу цветения и плодоношения.

Основным флавоноидом V. variabilis является диосмин, представляющий собой 7-рутинозид диосметина. Содержание его в растении колеблется от 1,5 до 2%.

По действию на свертывающую и фибринолитическую системы крови диосмин сходен с гепарином, но в отличие от него обладает низкой токсичностью и минимальным побочным действием. Диосмин входит в состав ряда импортных полусинтетических препаратов («Детралекс», «Дафлон» и др.), успешно применяемых в качестве венотонизирующий средств. Данный флавоноид нашел свое применение также как противогеморраидальное средство и для лечения незаживающих трофических язв.

Для получения диосмина сырье – траву вики изменчивой - предварительно обрабатывали 96% этанолом, затем экстрагировали диметилсульфоксидом (ДМСО). Полученный экстракт смешивали с 10-кратным объемом воды. Выделившийся кристаллический осадок диосмина отделяли спустя 24-48 ч, после чего промывали этанолом и кристаллизовали из водного ДМСО.

Вика обрубленная содержит 2 структурных аналога диосмина – 7 - арабиноглюгозид и 7 - ксилогюкозид диосметина. Эти гликозиды в отличие от диосмина значительно лучше растворяются в водном этаноле. Разделение этих компонентов возможно с помощью колоночной хроматографии. Учитывая их структурную близость, мы сочли целесообразным дальнейшие биологические исследования проводить без разделения их на индивидуальные соединения. Суммарную субстанцию указанных гликозидов условно назвали флавицином.

Доказано гепатозащитное действие диосмина и флавицина в дозе 100 мг/кг; сухого экстракта из сырья V. truncatula, содержащего флавицин более 4 %, в дозе 300 мг/кг (12 мг/кг в пересчете на флавицин) на модели острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом. В качестве препарата сравнения использовали гепатопротектор «Карсил» в дозе 100 мг/кг.

Эффективность гепатозащитного действия оценивали по нормализации функциональных и биохимических показателей состояния печени, которые являются наиболее информативными тестами, доказывающими эффективность соединений, испытываемых в качестве гепатопротекторов: активности аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, содержанию билирубина в сыворотке крови, содержанию гликогена, общего белка, триглицеридов и ТБК-активных продуктов в гомогенате печени.

Изучаемые субстанции приводят к нормализации практически все биохимические показатели функционального состояния печени, однако флавицин обладает большей гепатозащитной активностью, чем диосмин.

Под влиянием сухого экстракта V. truncatula (на основе 40% этанола) наблюдается нормализация всех изученных биохимических показателей и его активность превышает таковые диосмина и флавицина. Сухой экстракт в дозе 300 мг/кг оказывает более выраженный эффект, чем флавицин, что по-видимому объясняется вкладом остальных компонентов экстракта в общее гепатозащитное действие.

Гепатозащитное действие флавицина и сухого экстракта значительно превосходит аналогичную активность препарата сравнения «Карсила».

Спиртовое извлечение, полученное в результате предварительной обработке сырья V. variabilis и 40% экстракт из сырья V. truncatula были изучены на наличие других биологически активных веществ. Установлено, что в 96 % экстракте V. variabilis обнаружены флавонолы (в частности афзелин), фенолкарбоновые и органические кислоты; в 40% экстракте из V. truncatula помимо флавицина содержатся также углеводы, фенолкарбоновые и органические кислоты.

Все изученные экстракты характеризуются высоким содержанием как заменимых, так и незаменимых аминокислот, что повышает биологическую и пищевую ценность данных видов сырья.

ПРОГНОЗ И ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОНА-4

Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Магонов М.М., Иванов Р.В., Кулешова С.А., Ивашев М.Н., Али Алькаф, Смирнова Л.П., Ротенко А.А.
Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск

Среди лекарственных препаратов синтетического происхождения выделяются производные хиназолинона-4, так как структурно они близки с эндогенными пиримидиновыми основаниями и являются их бензаннелированными аналогами.

Сочетание широкого спектра фармакологических свойств, влияние на многие биохимические процессы, а также практическое отсутствие токсического воздействия на организм открывают широкие возможности для дальнейших исследований производных хиназолинона-4.

Вероятность получения целевых структур, обладающих заданной биологической активностью и малой токсичностью можно увеличить с помощью компьютерного прогнозирования.

Используя систему PASS, мы осуществили предварительный прогноз возможных видов биологической активности N-гетерилпроизводных хиназолинона-4, содержащих фрагменты антипирина и тиазола в положении 3. Результаты прогноза соответствующих структур представлены в таблице 1, где QPhAnp и QPhTz лабораторные шифры синтезированных соединений.

Таблица 1. Прогноз биологической активности предлагаемых соединений компьютерной программой PASS

Прогнозируемый вид биологической активности	Активность синтезированных соединений, в %	
	QPhAnp	QPhTz
Гиполипидемическая	-	52
Анксиолитическая	67	50
ГАМК-ергический стимулятор	65	45
Фибринолитическая	-	56
Психотропная	56	45
Антагонист-$ПГ_{E2}$	-	45
Ингибитор-ЦОГ	-	40
Противосудорожная	74	42
Противоподагрическая	39	36
Антиаллергическая	38	56
Антивирусная (ОРВИ)	35	38
Стимуляция бензодиазепиновых рецепторов	41	27
Снотворная	47	30
Седативная	63	35
Нейролептическая	36	36
Противопаркинсоническая	-	28
Психостимулирующая	-	34
Жаропонижающая	90	-
Анальгетическая	85	-
Антиастматическая	64	-
Ингибитор лейкопоэза	53	-
Кардиотоническая	52	-
Антиэпилептическая	43	-

Согласно компьютерному прогнозу для обоих N-гетерилпроизводных хиназолинона-4 QPhAnp и QPhTz наблюдается высокая вероятность проявления седативной (63% и 35%) и анксиолитической активностей (67% и 50%). Этот факт можно объяснить, в первую очередь, наличием самого гетероциклического ядра хиназолинона-4, которое является основным фармакофором, обусловливающим данные виды биологической активности.

Для вещества QphAnp (содержит остаток антипирина) вероятность проявления жаропонижающего действия составила 90%, а анальгетического 85%, что, по видимому, связано с вкладом остатка антипирина в положении 3.

Замена остатка антипирина на тиазольный (QPhTz) достаточно сильно меняет картину компьютерного прогноза, вероятность обнаружения противовоспалительной и антиаллергической активности снижена до 45% и 56% соответственно.

Противосудорожная активность (74% и 42%), предполагаемая для всех прогнозируемых нами соединений, возможно, объясняется сходством строения с барбитуратами.

Программой PASS предсказана низкая вероятность проявления мочегонного действия.

Экспериментальное изучение влияния производных хиназолинона-4 на некоторые показатели деятельности ЦНС проводили методом "открытого поля".

Вещества QPhAnp и QPhTz увеличивают время нахождения в центре поля крыс на 245,5% и 236,4%, а феназепам, как препарат сравнения, на 309,1%. По числу пересеченных секторов наименьшая двигательная активность наблюдалась при введении веществ QPhAnp и QPhTz, что на 48,7% и 45,5% ниже, чем у контрольной группы животных, но на 25,4 и 28,6% больше, чем при введении феназепама.

Вещества QPhAnp и QPhTz достоверно увеличивают число болюсов относительно контроля. Соединение QPhAnp повышает частоту умываний, что свидетельствует о повышении эмоционального статуса животных.

Представляло интерес определить влияние изучаемых влияние исследуемых соединений на устойчивость головного мозга к гипоксии. Антигипоксическую активность производных хиназолинона-4 определяли путем перевязки обеих сонных артерий. Выявлено достоверное увеличение числа выживших животных в течение 24 часов после окклюзии на фоне QPhAnp и QPhTz на 68% по сравнению с контролем и на 33% относительно феназепама. Через 72 часа процент выживаемости крыс на фоне исследуемых веществ и феназепама составил 65%, в контрольной группе животных - 25%.

Таким образом, вещества QPhAnp и QPhTz в 2 раза увеличивают процент выживаемости животных, что может свидетельствовать об антигипоксической активности. Исследуемые вещества угнетают ЦНС.

Диуретическая активность у производных хиназолинона-4 не выявлена.

Результаты биологических исследований новых N-гетерилпроизводных хиназолинона-4 с достаточной долей вероятности подтверждают обоснованность компьютерного прогноза.