

ВЛИЯНИЕ ХРОМОНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЛИЛМОРФОЛИНА НА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННУЮ ГИПЕРТЕРМИЮ У КРЫС

Н.С. Курмазов^{1,2,*}, М.М. Пучик³, Д.Д. Шиц³, Ю.И. Сысоев^{3,4}, С.В. Оковитый^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

⁴ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН

199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

В исследовании оценивали способность трёх новых хромонсодержащих производных аллилморфолина (33a, 33b и 9a) проявлять гипотермическое действие у крыс после однократного введения. Измерение температуры проводили ректально перед инъекцией, а также через 20, 40 и 60 мин. Установлено, что соединение 33a в дозах 50, 100 и 150 мг/кг, а также соединение 33b в дозе 60 мг/кг способны приводить к снижению температуры тела у крыс относительно контрольной группы. У соединения 9a подобный эффект не выявлен. Эти данные могут указывать на наличие антипсихотического действия у соединений 33a и 33b.

Ключевые слова: антипсихотики, гипотермия, аллилморфолины, крысы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке РНФ, грант № 23-75-01051 (оценка эффектов соединений 33a и 33b) и при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета, проект 125022102790-5 (оценка эффекта соединения 9a).

Для цитирования: Курмазов Н.С., Пучик М.М., Шиц Д.Д., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Влияние хромонсодержащих производных аллилморфолина на стресс-индуцированную гипертермию у крыс. *Биомедицина*. 2025;21(3):103–106. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-103-106>

Поступила 19.05.2025

Принята после доработки 19.06.2025

Опубликована 10.09.2025

EFFECTS OF CHROMONE-CONTAINING ALLYLMORPHOLINES ON STRESS-INDUCED HYPERTHERMIA IN RATS

Nikita S. Kurmazov^{1,2,*}, Maria M. Puchik³, Daria D. Shitc³,
Juryi I. Sysoev^{3,4}, Sergey V. Okovitiy^{1,2}

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, Lit. A

² N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Akademika Pavlova Str., 9

³ Saint Petersburg State University
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya Emb., 7–9

⁴ I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences
199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Makarova Emb., 6

In this study, we evaluated the ability of three new chromone-containing allylmorpholines (33a, 33b, and 9a) to exhibit hypothermic effects in rats after a single injection. The temperature was measured rectally before the injection and after 20, 40, and 60 min. It was found that compound 33a at doses of 50, 100, and 150 mg/kg, as well as compound 33b at a dose of 60 mg/kg, were able to decrease body temperature in rats relative to the control group at the same time point. No such effects were detected with compound 9a. These data may indicate the presence of antipsychotic action of compounds 33a and 33b.

Keywords: antipsychotics, hypothermia, allylmorpholines, rats

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the research was supported by a grant from the Russian Science Foundation, No. 23-75-01051 (evaluation of the effect of compound 33a and 33b) and by a Saint Petersburg State University, No. 125022102790-5 (evaluation of the effect of compound 9a).

For citation: Kurmazov N.S., Puchik M.M., Shitc D.D., Sysoev Ju.I., Okovitiy S.V. Effects of Chromone-Containing Allylmorpholines on Stress-Induced Hyperthermia in Rats. *Journal Biomed.* 2025;21(3):103–106. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-103-106>

Submitted 19.05.2025

Revised 19.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

В работе были исследованы 3 новых соединения: (Е)-4-[1-(6-хлор-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-4-метилпент-1-ен-3-ил]морфолин-4-ия хлорид (9a), (Е)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорид (33a) и (Е)-4-[3-(8-бром-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33b), синтезированных во ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России [4]. В серии поведенческих тестов соединение 33a в малых дозах оказывало анксиолитическое действие у рыб *Danio rerio* в тестах «Новый аквариум» и «Черно-белая камера» [5], а у мышей линии BALB/c соединение оказывало угнетающее действие в дозе 50 мг/кг [2].

На основании анализа изменений электрокортикограмм у крыс после однократного введения было отмечено сходство изучаемых соединений с рядом антипсихо-

тических препаратов [1]. Поскольку многие антипсихотики обладают гипотермическим действием [3], для выявления черт этой группы у изучаемых препаратов было проведено измерение температуры тела крыс после однократной инъекции тестируемых соединений (33a, 33b и 9a).

Материалы и методы

Исследование выполнено на взрослых крысах-самцах популяции линий Wistar, полученных из ФГУП НИЦ «Курчатовский институт» — питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Сухую навеску растворяли в воде для инъекций (для 33a) или в 20%-м р-ре диметилсульфоксида (33b, 9a) и вводили внутривенно. Вещество 33a вводили в дозах 50, 100, 150 мг/кг; вещество 33b — в дозах 30, 60 мг/кг; вещество 9a — в дозах 10, 20, 50 мг/кг. Контрольной группе вводили эквивалентное количество соответствующего

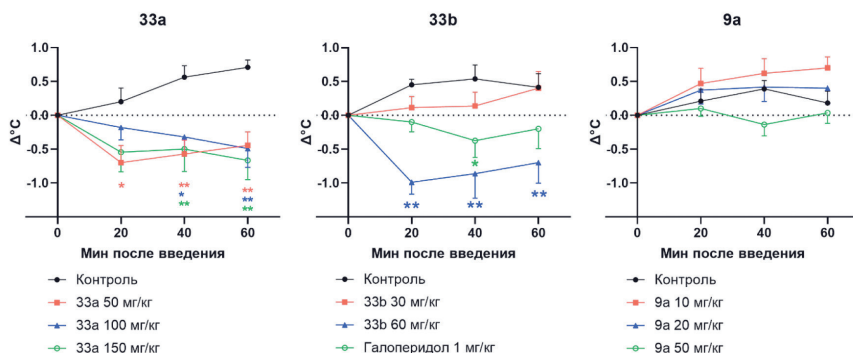


Рис. Результаты оценки ректальной температуры после введения 33a, 33b и 9a. Статистически значимая разница указана по сравнению с контрольной группой по критерию Даннета для значимых различий по критерию ANOVA ($n=8-9$; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$).

Fig. Rectal temperature changes after administration of 33a, 33b, and 9a. Statistically significant difference is indicated in comparison with the control group by Dunnett's criterion for significant differences by ANOVA ($n=8-9$; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$).

растворителя. Измерение температуры тела крыс в тесте «Стресс-индуцированная гипертермия» проводили ректально с использованием электронного термометра Kruuse Premium («Kruuse», Дания) с точностью $0,1^{\circ}\text{C}$. Наконечник термометра смазывали вазелином и погружали на глубину 2,5 см. Температура воздуха в помещении во время тестирования составляла $21,5\pm 0,3^{\circ}\text{C}$. Измерения проводились непосредственно перед инъекцией, а также через 20, 40 и 60 мин после инъекции.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные продемонстрировали наличие гипотермического действия у двух из трех исследованных соединений, у молекул 33a и 33b, но не у молекулы 9a (рис.). Введение молекулы 33a в дозе 50 мг/кг привело к снижению ректальной температуры относительно контрольной группы в каждой из исследованных временных точек. В дозе 100 и 150 мг/кг данный эффект проявлялся только через 40 и 60 мин.

Введение молекулы 33b в дозе 60 мг/кг привело к выраженному снижению температуры в каждой из исследованных временных точек. При введении молекулы 9a снижение температуры тела у крыс не зарегистрировано ни в одной из исследуемых доз. Полученные данные указывают на возможное наличие у соединений 33a и 33b антипсихотической активности и согласуются с результатами нашего прогноза, выполненного методом фармакоэнцефалографии [1]. Так, на основании сходства с сульпиридом для молекул 33a и 33b было спрогнозировано наличие дофаминоблокирующей активности, что и могло послужить причиной наблюдаемого снижения температуры.

Выводы

Таким образом, в исследовании было установлено наличие гипотермического действия у двух новых производных аллилморфолина, соединений 33a и 33b, что предполагает наличие у них черт, общих с антипсихотическими препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Курмазов Н.С., Фёдорова Е.В., Матузок Т.М., Пучик М.М., Шиц Д.Д., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Фармакоэнцефалографическое исследование ак-

тивности нового производного аллилморфолина. Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье. СПб.: Издательский

- дом «Сциентиа», 2024:712–713. [Kurmazov N.S., Fedorova E.V., Matuzok T.M., Puchik M.M., Shits D.D., Sysoev Yu.I., Okovity S.V. Farmakoencefalograficheskoe issledovanie aktivnosti novogo proizvodnogo allilmorfolina [Pharmacoencephalographic study of the activity of a new allylmorpholine derivative]. *Fundamental'naya nauka i klinicheskaya medicina — chelovek i ego zdorov'e* [Fundamental science and clinical medicine — man and his health]. St. Petersburg: Scientia Publ., 2024:712–713. (In Russian)].
2. Пучик М.М., Шиц Д.Д. Изучение психотропной активности нового производного аллилморфолина на мышцах линии BALB/c. *Молодая фармация — потенциал будущего: Итоги конкурсной программы научных работ XIII Всероссийской научной конференции школьников, студентов и аспирантов с международным участием*. Сб. мат-лов конф. СПб., 2023:124–126. [Puchik M.M., Shits D.D. Izuchenie psihotropnoj aktivnosti novogo proizvodnogo allilmorfolina na myshah linii BALB/c [Study of psychotropic activity of new allylmorpholine derivative in BALB/c mice]. *Molodaya farmaciya — potencial budushchego: Itogi konkursnoj programmy nauchnyh rabot XIII Vserossijskoj nauchnoj konferencii shkol'nikov, studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem*. Sb. mat-lov konf. [Young pharmacy — potential of the future: Results of the competition program of scientific works of the XIII All-Russian scientific conference of schoolchildren, students and postgraduates with international participation. Collection of conf.]. St. Petersburg, 2023:124–126. (In Russian)].
3. Boschi G., Launay N., Rips R. Neuroleptic-induced hypothermia in mice: lack of evidence for a central mechanism. *British J. of Pharmacology*. 1987;90(4):745.
4. Chernov N.M., et al. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction. *European J. of Organic Chemistry*. 2018;2018(45):6304–6313.
5. Prikhodko V.A., et al. Novel Chromone-Containing Allylmorpholines Induce Anxiolytic-like and Sedative Effects in Adult Zebrafish. *Biomedicines*. 2022;10(11):2783.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Курмазов Никита Сергеевич*, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» РАН;
e-mail: kurmazov.nikita@pharminnotech.com

Nikita S. Kurmazov*, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: kurmazov.nikita@pharminnotech.com

Пучик Мария Михайловна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
e-mail: Mariapuchik01@gmail.com

Maria M. Puchik, Saint Petersburg State University;
e-mail: Mariapuchik01@gmail.com

Шиц Дарья Дмитриевна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;
e-mail: darya.shic@spcpcu.ru

Daria D. Shits, Saint Petersburg State University;
e-mail: darya.shic@spcpcu.ru

Сысоев Юрий Игоревич, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН;
e-mail: sysoev.yurij@pharminnotech.com

Juryi I. Sysoev, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State University, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: sysoev.yurij@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author