



Биолог. журн. Армении, 2 (74), 2022

DOI:10.54503/0366-5119-2022.74.2-67

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНОВ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА МОНОАМИНОКСИДАЗЫ МОЗГОВОЙ ТКАНИ КРЫС

А.С.ГРИГОРЯН, Н.П.ГРИГОРЯН, К.Г.НАВОЯН, Г.В.ГАСПАРЯН

Научно-технологический центр органической и
фармакологической химии НАН РА Армении
anna.js@mail.ru

Изучено влияние 10 производных спиробензо [h] хиनाзолинов на активность моноаминоксидазы (МАО- ЕС 1.4.3.4). Исследования проводились на мозговой ткани крыс в условиях *in vitro*. В качестве субстрата использован серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат. Показано, что определенные соединения хиназолинов 4'амино-5',8'диметил-1Н-спиро-[циклопентан-1,2-нафталин]-3- карбоновой кислоты в концентрации 1мкмоль/мл, ингибируют дезаминирование серотонина. Исследуемые производные хиназолинов условно разделены на три группы, по эффективности дезаминирования серотонина (сильные, умеренные, слабые).

Хиназолин – МАО-моноаминоксидаза – серотонин креатинин сульфат 5-ОТ – 4'амино-5' – 8'диметил-1Н-спиро [циклопентан-1,2-нафталин]-3-карбоновой кислоты

Ուսումնասիրվել է սպիրոբենզո[h] խինազոլինի ակտիվությունը մոնոամինօքսիդազ ՄԱՕ- (EC 1.4.3.4). Ֆերմենտի նկատմամբ: Չետազոտությունը կատարվել է առնետի ուղեղի վրա *in vitro* պայմաններում: Որպես սուբստրատ կիրառվել է սերոտոնին կրեատինին սուլֆատը: Փորձերը կատարվել են 1մկմոլ/մլ չափաբանակով: Չետազոտությունները ցույց տվեցին, որ որոշ միացություններ 4'ամինո-5', 8'-դիմեթիլ-1Н-սպիրո[ցիկլոպենտան-1,2'-նավթալին]-3' կարբոնաթթուն ունեն զգալի հակա-ՄԱՕ ակտիվություն: Չետազոտվող միացությունները պայմանականորեն բաժանվել են երեք խմբի՝ ուժեղ, չափավոր, թույլ:

խինազոլին – ՄԱՕ- մոնոամինօքսիդազ – սերոտոնին կրեատինին սուլֆատ – 4'ամինո-5' – 8'-դիմեթիլ-1Н-սպիրո[ցիկլոպենտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբոնաթթուն

The effect of quinazolines on the monoamineoxidase MAO – (EC 1,4,3,4). of rat brain tissue have been studied *in vitro*. Serotonin (5-OT) creatinine sulfate has been taken as substrate. Studies have shown that some quinazoline compounds as 4' amino-5', 8' dimetil -1H-spiro [ciclopentan 1,2'-naftalin]-3 carbonacid in concentration of quinazolines are conditionally divided into three groups, according to the efficiency of serotonin demination (strong, moderate, weak).

Quinazoline – MAO-monoaminoxidaze – serotonin kreatinin sulfat 4' amino-5' – 8' dimetil -1H-spiro [ciclopentan-1,2'-naftalin]-3-carbonacid

Антидепрессанты, психотропные лекарственные средства. Основное действие антидепрессантов заключается в том, что они блокируют распад моноаминов (серотонин, норадреналин, дофамин, фенилэтиламина и др.) под действием моноаминоксидазы (МАО), или блокируют обратный нейрональный захват моноаминов. В соответствие с современными представлениями [7], одним из ведущих ме-

ханизмов развития депрессии является недостаток моноаминов в синаптической щели, в частности серотонина и дофамина [8].

При использовании антидепрессантов повышается концентрация этих медиаторов в синаптической щели, вследствие чего их эффекты усиливаются [4].

В настоящей работе были изучены антимоноаминоксидазные свойства новых спиробензо [h] хиназолинов, что является продолжением ранее нами начатых исследований [2].

Материал и методика. Источником MAO служил 50 % гомогенат мозга крыс линии Vister, который был получен путем гомогенизации мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2,5% раствора “аркопал” [1]. В полученном гомогенате определяли активность MAO. Опытные пробы содержали 0,2 мл гомогената, 0,18 мл раствора исследуемого соединения и 0,18 мл раствора субстрата. Объем пробы доводили до 1,8 мл 0,1 М Na-K фосфатным буфером pH 7,4. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат моногидрат, который добавляли к пробам после 30 минутной прединкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре при 18-25⁰С. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37⁰С, далее пробы инкубировали в течение 45 мин при 37⁰С. Реакцию останавливали добавлением 0,2 мл 50% раствором трихлоруксусной кислоты. Осадок белка отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин. В безбелковой осадочной жидкости определяли содержание аммиака методом изометрической отгонки в течение 24 ч, с последующей нессерлизацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК-56-2. Активность MAO выражается в % соотношении к контролю. Каждое соединение испытано в 3 экспериментах. Полученные результаты обработаны статистически по методу Grafpad Instant.

Результаты и обсуждение. Изучена антимоноаминоксидазная активность нижеприведенных 10 новых синтезированных спиробензо[h]хиназолинов [3].

Таблица 1. Влияние новых производных спиробензо[h]хиназолинов на дезаминирование серотонина (5-ОТ) MAO мозга крыс in vitro.
контроль – индопан

Соединение	Ингибирование активности MAO в % к контролю	P
4	58±2,6	<0,05
5a	60±2,8	<0,05
5b	82±3,2	<0,05
5c	52±2,4	<0,05
6	12*	
7	80±2,8	<0,05
8	83±3,4	<0,05
9	70±2,2	<0,05
10	70±2,2	<0,05
11	40±1,6	<0,05
индопан	86±6	

За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.

*Образец №6 не рассчитан ввиду низкой активности соединений.

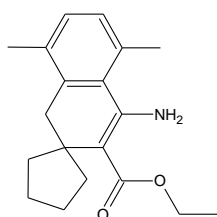
В качестве контроля использовался индопан (обратимое угнетение моноаминоксидазы) [6], который обладает сильным антиMAO-азным действием в концентрации 1,0 мкмоль/мл и достоверно ингибирует дезаминирование серотонин креатинин сульфат моногидрата 5-ОТ [5], что позволило нам использовать этот препарат, для сравнения с нашими соединениями.

В опытах *in vitro* исследовано влияние соединений 4, 5a, 5b, 5c, 7, 8, 9, 10 на активность моноаминоксидазы (MAO) мозга крыс. Исследования показали, что I группа соединений 5b, 7, 8 проявляют сильную активность, ингибируя дезаминирование серотонина соответственно 82%, 80%, 83%. Соединения II группы- 4, 5a, 5c, 9, 10 обладают умеренной антимоноаминоксидазной активностью, соответственно 58%, 60%, 52%, 70% ,70 %, а соединения III группы- 6 и 11 обладали слабой антимоноаминоксидазной активностью. (табл. 1)

Таким образом, согласно полученным данным определенные соединения спиробензо [h] хиназолинового ряда проявляют антимоноаминоксидазную активность, что характерно для антидепрессантов – ингибиторов MAO. Соединения 5b, 7, 8 в концентрации 1мкмоль/мл существенно угнетали дезаминирование серотонина (5-OT). Дальнейшие исследования могут рассматриваться как потенциальные антидепрессанты.

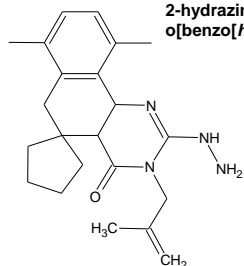
Химическая схема активных соединений (5b, 7, 8)

5b ethyl 4'-amino-5',8'-dimethyl-1'H-spiro[cyclopentane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate



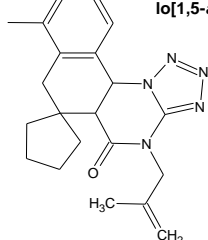
Molecular Formula = $C_{19}H_{25}NO_2$
 Formula Weight = 299.4073
 Composition = C(76.22%) H(8.42%) N(4.68%) O(10.69%)

7 2-hydrazino-7,10-dimethyl-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-6,10b-dihydro-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentan]-4(4aH)-one



Molecular Formula = $C_{22}H_{30}N_4O$
 Formula Weight = 366.5
 Composition = C(72.10%) H(8.25%) N(15.29%) O(4.37%)

8 8-methyl-4-(2-methylprop-2-en-1-yl)-7,11b-dihydro-4H-spiro[benzo[h]tetrazolo[1,5-a]quinazoline-6,1'-cyclopentan]-5(5aH)-one



Molecular Formula = $C_{21}H_{28}N_5O$
 Formula Weight = 363.4563
 Composition = C(69.40%) H(6.93%) N(19.27%) O(4.40%)



Рис. 1. Ингибирование фермента МАО (в%) препаратами № 3(5b), 6(7) 7(8) в сравнении с контролем (индопан 1,0мкмоль/мл) (n=3)

Полученные данные дают нам возможность утверждать, что исследованные нами производные хиназолинов проявляли антиМАО активность, могут рассматриваться как потенциальные антидепрессантные соединения для профилактики и лечения депрессивных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ельмеева Ф.И. Моисеева И.Я. Антидепрессанты “Обзор эффективности и безопасности антидепрессантов” с. 3-4, 2016.
2. Горькин В.З. Методы, основанные на измерении освобождаемого аммиака. М, с. 34, 1981.
3. Григорян А.С. Антимоноаминоксидазные свойства некоторых новых пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов. Биолог. журн. Армении, 70, 4, с.81-84, 2018.
4. Григорян Н.П. Сукасян Р.С., Григорян А.С., Пароникян Р.Г. “Синтез новых производных хиназолинов и изучение их некоторых психотропных свойств” Фарма с. 9-16, 2017.
5. Машковский М.Д. „Лекарственные средства”, с. 39, 1964.
6. Машковский М.Д. „Лекарственные средства”. М., „Новая волна”, с. 851, 2010.
7. Новые достижения в терапии психических заболеваний. /Под. ред. проф. С.Н. Мосолова М. ЗАО” Издательство Бином” с. 624, 2002.
8. Харкевич Д.А. “Фармакология” М., с.144, 2005.
9. Sylwia Dragulska, Marianna Kanska Enzymatic oxidation of substituted tryptamines catalysed by monoamine oxidase, September Nukleonika Original Edition. 59, 3, 91-95, 2014.

Поступила 07.04.2022