

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Р. С. СУКАСЯН, Э. М. АРЗАНУНЦ

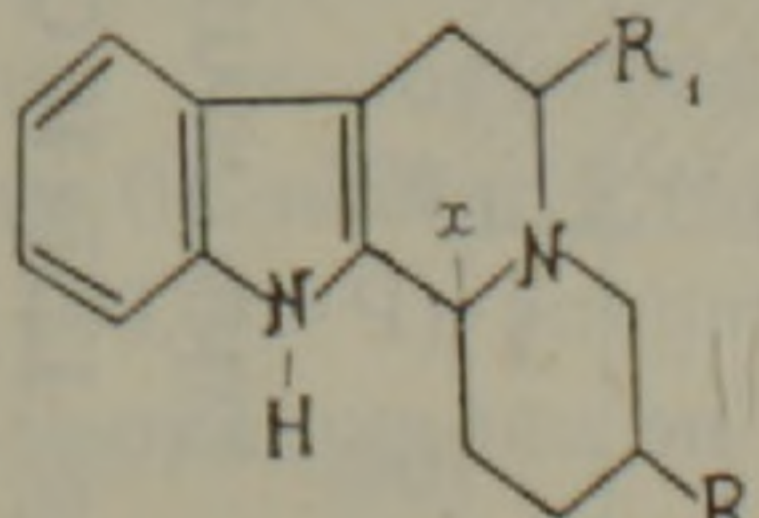
ВЛИЯНИЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОХИНОЛИЗИДИНОВ НА АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ И СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА В МОЗГУ КРЫС

Изучалось влияние препаратов 1 и 2 из группы 3-замещенных индолохинолизидинов на активность моноаминоксидазы (МАО) и содержание серотонина (5-ОТ) и норадреналина (НА) в мозгу крыс.

В опытах *in vitro* препараты отчетливо тормозят дезаминирование 5-ОТ и НА мозга крыс, *in vivo* препарат 2 (в дозе 10 мг/кг) угнетает распад только 5-ОТ, что коррелирует с его избирательным накоплением в мозгу крыс. Повышение количества 5-ОТ во времени соответствует максимуму нейролептических эффектов препаратов 1 и 2.

Нейролептические свойства описанных ранее 3-замещенных индолохинолизидинов [2, 3, 4] послужили основанием для дальнейшего их исследования. В настоящем сообщении представлены результаты изучения влияния наиболее активных соединений этого ряда — препаратов 1 и 2 — на активность моноаминоксидазы (МАО) и содержание серотонина (5-ОТ) и норадреналина (НА) в мозгу крыс.

(I)

Общая формула	Номера	R	R ₁
	1	H	
	2	CH ₃	
	3	C ₂ H ₅	
	4	C ₃ H ₇	
	5	C ₄ H ₉	
	6	C ₆ H ₅	CH ₃

Материал и методика. Содержание 5-ОТ и НА определялось в гомогенатах головного мозга (без мозжечка) белых крыс обоего пола весом 130—180 г. Исследуемые соединения вводились подкожно в дозах 5 и 10 мг/кг за 1, 3, 18 и 48 час. до декапитации животных. В каждую группу бралось не менее 8—10 крыс. Амины выделялись методом ионообменной хроматографии на смоле Amberlite IRC-50 (Na⁺ форма). Смола обрабатывалась по Хирсу и др. [14] и Пизано [15]. 5-ОТ определялся по методу Андена и Магнуссона [7], НА — по методу Бертлера и др. [8] и Чан, Оин-Ленга и Вебстера [12].

Источником МАО в опытах *in vitro* служили митохондрии мозга крыс, выделенные по Шнайдеру [17]. Препараты 1 и 2 в дозе 1 мкмоль/мл преинкубировались с митохондриями в течение 30 мин. В опытах *in vivo* препарат 2 вводился подкожно крысам-самцам в дозах 5 и 10 мг/кг. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Крысы забивались декапитацией через 1 час после инъекции препарата. Активность МАО определялась в 50% гомогенатах мозга. В качестве субстратов использова-

лись 5-ОТ (серотонин, креатинин сульфат, марки Gee Lawson Chemicals LTFD), добавляемый к пробам из расчета 10 мкмоль/проба, и НА (норадреналин-гидротартрат, Харьковский завод эндокринных препаратов) из расчета 30 мкмоль/проба. Интенсивность деаминации определялась по Конвею, как описано ранее [5]. Достоверность результатов определена статистически по Студенту-Фишеру.

Результаты и обсуждение. В дозе 5 мг/кг препарат 1 не оказывал заметного влияния на содержание 5-ОТ и НА в мозгу крыс. Через час после введения препарата в дозе 10 мг/кг наблюдалось отчетливое повышение количества 5-ОТ мозга (рис. 1). Высокий уровень амина сохранялся

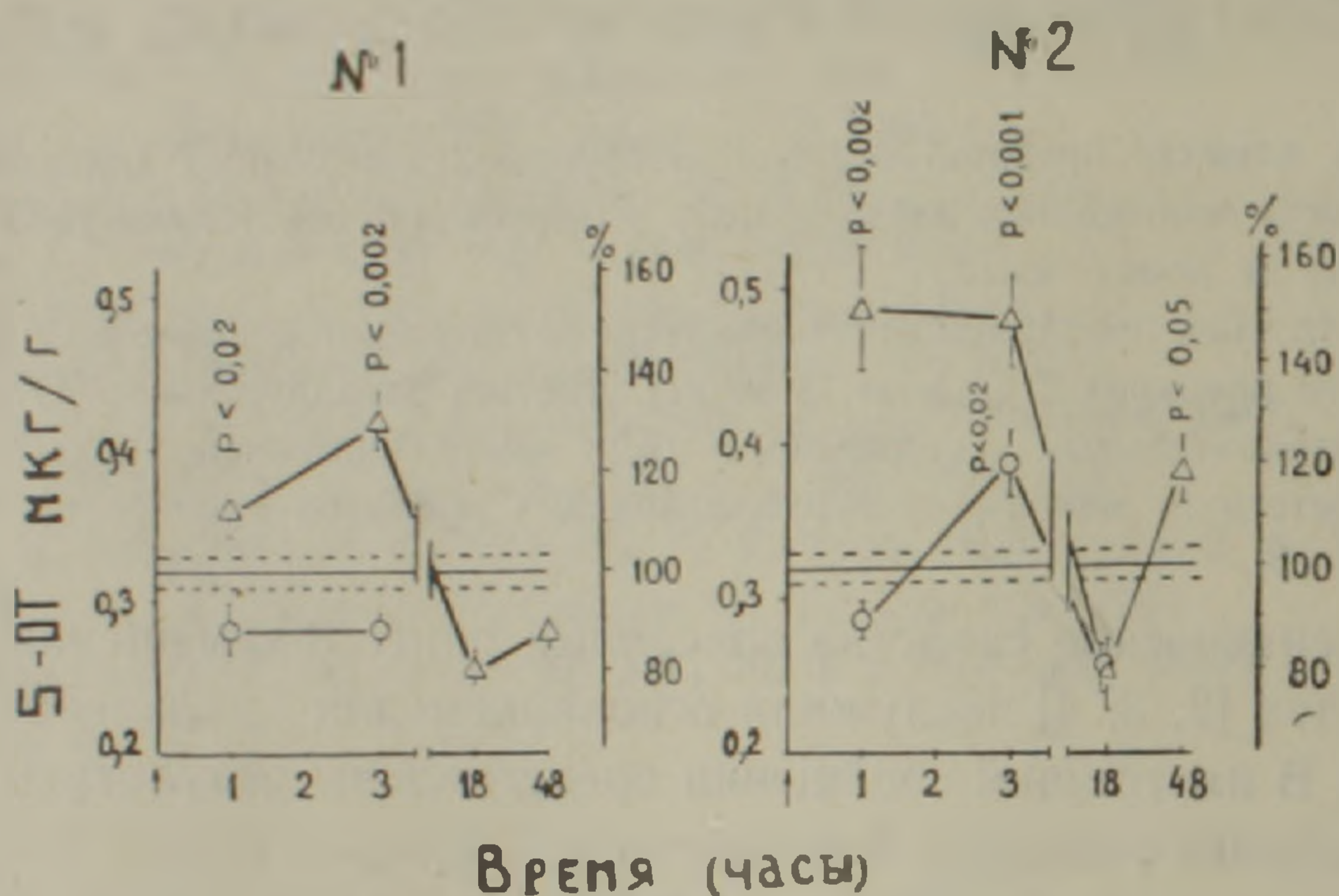


Рис. 1. Влияние препаратов 1 и 2 на содержание 5-ОТ в мозгу белых крыс. 1 — введение препаратов. ○ — ○ — препарат введен в дозе 5 мг/кг за 60 мин до декапитации. Δ—Δ — препарат введен в дозе 10 мг/кг. Вертикальные линии — стандартные ошибки.

ся в течение 3 час., однако спустя 18 час. его содержание в мозгу было ниже контроля (рис. 1). Нормальный уровень амина выявлен через 48 час. У крыс, получивших препарат 1 в дозе 10 мг/кг, только через час после инъекции отмечалось достоверное ($P < 0,001$) понижение уровня НА на 30%, а в последующие часы не наблюдалось существенных отклонений от нормы.

Препарат 2 в дозе 5 мг/кг в течение первого часа не влиял на количество 5-ОТ, а через 3 часа после инъекции, как видно из рис. 1, способствовал повышению уровня амина на 20%. Содержание 5-ОТ повышалось на 50% в течение первых 3 час. после введения препарата 2 в дозе 10 мг/кг. Спустя 18 час. препарат 2 в обеих дозах вызывал некоторое снижение количества серотонина. Через 48 час. не отмечено существенных различий в содержании 5-ОТ в мозгу опытных и контрольных животных. На уровень НА в мозгу крыс препарат 2 не оказывал заметного влияния.

При изучении влияния индолохинолизидинов на активность МАО получены следующие результаты. Как видно из рис. 2, в опытах *in vitro* препараты 1 и 2 в дозе 1 мкмоль/мл угнетают деаминацию 5-ОТ и

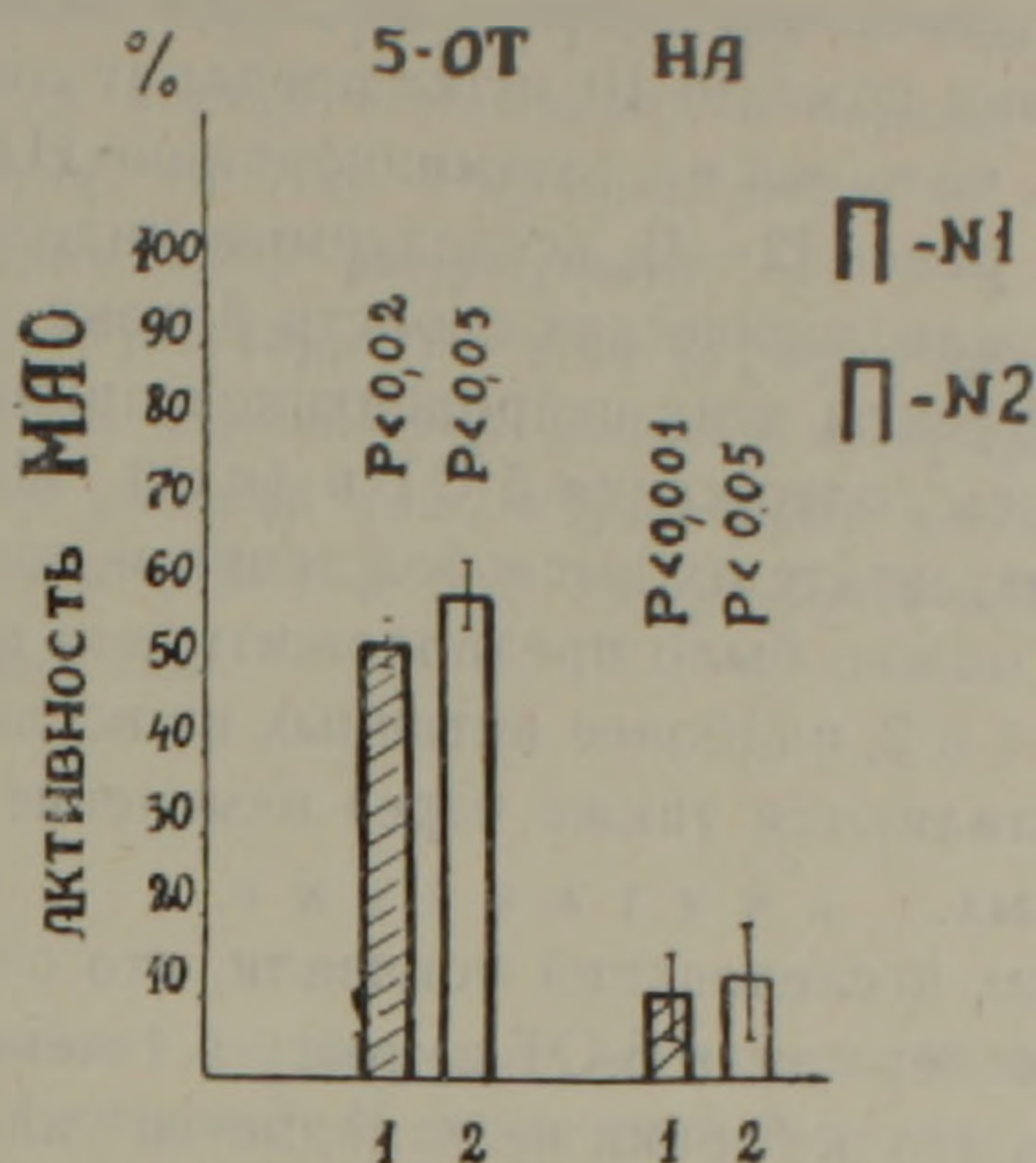


Рис. 2. Влияние препаратов 1 и 2 на дезаминирование НА и 5-ОТ МАО митохондрий мозга крыс 1 и 2—номера препаратов, преинкубированных в концентрации 1 мкмоль/мл с МАО мозга крыс в течение 30 мин. Вертикальные линии — стандартные ошибки.

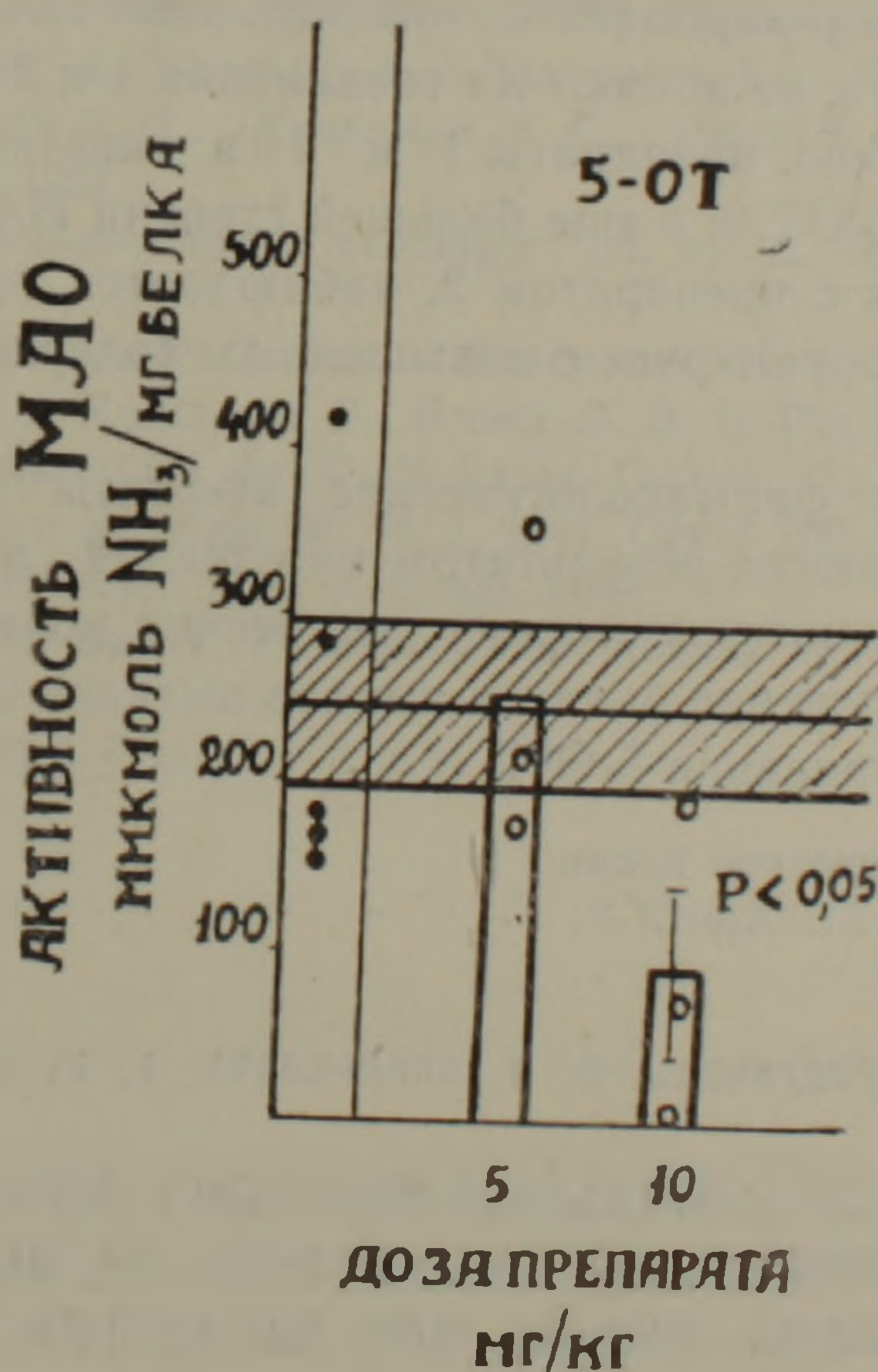


Рис. 3. Влияние препарата 2 на дезаминирование 5-ОТ МАО гомогенатов мозга крыс. Заштрихованная полоса — средняя активность фермента в контрольных пробах $\pm$ стандартная ошибка.

НА в одинаковой степени — почти на 50%. Небольшие различия в активности препаратов не достоверны. Препараты в этой же дозе тормозят дезаминирование НА почти на 80%. В опытах *in vivo* препарат 2 в дозе

5 мг/кг не оказывает заметного влияния на дезаминирование 5-ОТ и НА. Однако при увеличении дозы до 10 мг/кг препарат отчетливо тормозит распад 5-ОТ (рис. 3), не влияя на дезаминирование НА.

Как сообщалось ранее [2—4], исследуемые индолохинолизидины по строению и ряду фармакологических свойств близки к резерпину и бензохинолизидинам. Эффекты этих нейролептиков принято объяснять [9—11, 13, 16] уменьшением содержания 5-ОТ и (или) НА в центральной нервной системе в результате их высвобождения и последующего разрушения. По аналогии можно было предположить, что фармакологические эффекты препаратов 1 и 2, наиболее активных из исследуемых индолохинолизидинов, осуществляются также через изменение содержания 5-ОТ и НА в мозгу животных.

Результаты наших исследований показали, что оба препарата значительно повышают содержание 5-ОТ в мозгу в течение первых трех часов. Количество НА в эти же сроки не изменяется или несколько снижается. Повышение содержания 5-ОТ в мозгу совпадает во времени с максимумом нейролептических эффектов [2—4] обоих препаратов. Оно могло быть обусловлено или усилением синтеза, или вмешательством в процессы разрушения амина. Поскольку индолохинолизидины являются также производными β -карболинов, ингибиторов МАО, следовало в первую очередь выяснить, не влияют ли соединения 1 и 2 на МАО мозга.

Как было показано, препараты 1 и 2 в опытах *in vitro* тормозят дезаминирование и 5-ОТ, и в еще большей степени НА. Однако в опытах *in vivo*, проведенных с препаратом 2, наблюдается только торможение распада 5-ОТ, что коррелирует с повышенным содержанием этого амина в мозгу.

Таким образом, фармакологические эффекты препаратов 1 и 2 у крыс, вероятно, являются результатом нарушения равновесия в содержании 5-ОТ и НА в мозгу в сторону увеличения количества серотонина. Очевидно, такое нарушение баланса аминов вызвано избирательным торможением дезаминирования 5-ОТ.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН АрмССР

Поступило 21.VI 1974 г.

Ռ. Ռ. ՍԱՖՐԱԶԵԿՅԱՆ, Ռ. Ս. ՍՈՒԳՐԱՍՅԱՆ, Է. Մ. ԱՐԶԱՆՈՒՆԻ

3-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԻՆԴՈԼՈՒՆԻՆՈԼԻԶԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՄՈՆՈԱՄԻՆՈՔՍԻԴԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՍԵՐՈՏՈՆԻՆԻ ՈՒ
ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ՔԱՆԱԿԻ ՎՐԱ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՈՒՂԵՂՈՒՄ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Ուսումնասիրվել է 3-տեղակալված ինդոլոխինոլիզիդինների խմբին պատկանող № 1 և № 2 միացությունների ազդեցությունը մոնոամինօքսիդազայի ակտիվության և սերոտոնինի ու նորադրենալինի քանակի վրա՝ առնետների ուղեղում:

In vitro փորձերում այդ միացությունները՝ 1 մկմոլ/մլ դոզայով արգելակում են առնետների ուղեղի սերոտոնինի և նորադրենալինի քայքայումը մոնոամինօքսիդազայով: In vivo 2 միացությունը՝ 10 մգ/կգ դոզայով արգելակում է միայն սերոտոնինի քայքայումը:

№ 1 և № 2 միացությունները 10 մգ/կգ դոզայով երեք ժամվա ընթացքում առաջացնում են ուղեղի սերոտոնինի քանակի ավելացում, զգալիորեն չափվելով նորադրենալինի քանակի վրա: Սերոտոնինի քանակի ավելացումը ըստ ժամանակի համընկնում է № 1 և № 2 միացությունների ներուլեպտիկ ազդեցության տևողության հետ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Высоцкая Н. Б., Шугина Т. М. Фармакол. и токсикол., 30, 5, 553, 1967.
2. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 25, 2, 1972.
3. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 25, 10, 1972.
4. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 27, 7, 1974.
5. Сафразбекян Р. Р., Сукасян Р. С. Биологический журнал Армении, 22, 10, 1969.
6. Сафразбекян Р. Р., Сукасян Р. С. Вопросы медицинской химии, 16, 6, 1970.
7. Anden N. E., Magnusson T. Acta Physiol. Scand., 69, 87, 1967.
8. Bertler A., Carlsson A., Rosengren E. Acta Physiol. Scand., 44, 273, 1958.
9. Brodie B. B., Pletcher A., Shore P. A. J. Pharmacol. Exp. Ther. 116, 1, 9, 1956.
10. Brodie B. B., Tomich E. G., Kuntzman R. G., Shore P. A. J. Pharmacol. Exp. Ther., 119, 4, 461, 1957.
11. Carlsson A. In "Neuro-psychopharmacology", Ed. by E. Rothlin, Amsterdam, 2, 417, 1961.
12. Chan, Onn-Leng, Webster R. A. Brit. J. Pharmacol., 41, 4, 691, 1971.
13. Costa E., Gessa G. L., Kuntzman R., Brodie B. B. In "Pharmacological analysis of central nervous action" Ed. by W. D. Paton, Oxford, 43, 1962.
14. Hirs C. H. W., Moore S., Stein W. H. J. Biol. Chem. 200, 493, 1953.
15. Pisano J. J. Clinica Chimica Acta, 3, 5, 405, 1960.
16. Pletcher A., Brossi A., Gey K. F. International Review of Neurobiology, 4, 275, 1962.
17. Schnelder W. C. J. Biol. Chem., 176, 259, 1948.