



Биолог. журн. Армении, 3 (73), 2021

ИНГИБИРУЮЩАЯ МАО-АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОТИЕНОПИРИМИДИНОВ

А.С. ГРИГОРЯН, А.А. АГЕКЯН, С.А. АРУТЮНЯН, Г.В. ГАСПАРЯН

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

Исследовано влияние некоторых производных из ряда аминотиенопиримидинов на активность моноаминоксидазы (МАО) мозговой ткани крыс в условиях *in vitro*. В качестве субстрата использован серотонин (5-ОТ) креатинин сульфата. Исследования показали, что некоторые соединения из этого ряда этил2-(-3-бензоилтиоуреидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксилаты проявляют умеренную анти МАО активность, а некоторые препараты оказались малоактивными.

Этил 2-(-3-бензоилтиоуреидо)-6-фенил-6-циано-4,5,6,7-тетрагидро бензо [б]тиофен-3-карбоксилат – антиМАО действие – (5-ОТ) креатинин сульфат

Ուսումնասիրվել է մի քանի նոր տեղակալված ամինոտիենոպիրիմիդինային շարքի միացությունների ակտիվությունը մոնոամինօքսիդազա ֆերմենտի նկատմամբ առնետի ուղեղում *In vitro* պայմաններում: Որպես սուբստրատ կիրառվել է սերոտոնին(5-ОТ) կրեատինինի սուլֆատը: Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ այս շարքի էթիլ 2-(-3-բենզոիլթիոուրեիդո)-6ֆենիլ-6-ցիանո-4,5,6,7-տետրահիդրո բենզո[բ]տիոֆեն-3-կարբօքսիլատ միացությունները ցուցաբերում են զգալի հակաՄԱՕ ակտիվություն, իսկ որոշ միացություններ ունեն թույլ ակտիվություն:

Էթիլ 2-(-3-բենզոիլթիոուրեիդո)-6-ֆենիլ-6-ցիանո-4,5,6,7-տետրահիդրոբենզո [բ]տիոֆեն-3-կարբօքսիլատ – հակաՄԱՕ ակտիվություն – (5-ОТ)կրեատինինսուլֆատ

The effect of some new substituted aminotienopirimidines on activity of monoamine oxidase (MAO) in rat brain was studied *in vitro*. Serotonin (5-OT) kreatininsulfate used as a substrate in grupetil 2-(-3-benzoltioureido)-6-fenil-6-ciano-4,5,6,7 tetrahydrobenzob]tiofen-3-karboxilat. It was found, that some preparatis derivative exhibit a moderate antiMAO action, while the other studied compounds were inactive.

Etil 2-(-3-benzoltioureido)-6-fenil-6-ciano-4,5,6,7 tetrahydrobenzo[b]tiofen-3-karboxilat – (5-OT) kreatininsuffate – antiMAO action

Известно, что ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) препятствуют разрушению различных моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина, фенилэтиламина, триптамина и др.) и тем самым способствуют повышению их концентрации в синаптической щели, угнетая возникновение депрессивных процессов в организме.

Современные литературные данные доказывают, что депрессия является одной из распространенных болезней в мире. Депрессия это нейродегенеративное расстройство головного мозга, которым страдают миллионы людей.

По данным ВОЗ в 2021 году 20% населения развитых стран страдают этой болезнью. Статистика показывает, что смертность среди лиц с депрессией мало уступает смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По существующим прогнозам 2021г., депрессивные заболевания становятся более опасными, чем сахарный диабет, стенокардия, артриты, бронхиальная астма и занимают второе место среди причин нетрудоспособности [1, 2].

Несмотря на значительную роль психоэмоциональных факторов в патогенезе депрессий и связанную с этим терапевтическую эффективность психотерапии, основным методом лечения депрессий на современном этапе является медикаментозная терапия. Учитывая вышеуказанные аспекты, изыскание и исследование новых анти МАО-лекарственных веществ становится важнейшей проблемой современной медицины.

Различные механизмы действия антидепрессантов [трициклические антидепрессанты-ТЦА, антидепрессанты двойного действия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)] основаны на том, что они разным образом влияют на нейротрансмиттеры. Ингибиторы МАО блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а ТЦА ингибируют обратный захват в предсинаптической мембране, результатом чего является повышение содержания свободных нейромедиаторов.

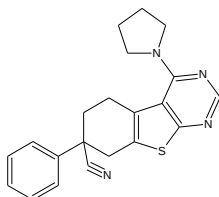
Неоднократные употребления ТЦА и ингибиторов МАО приводят к отрицательному влиянию метаболизма мускариновых, α -адренергических, гистаминовых рецепторов, и многочисленным побочным эффектам в организме, тем самым ограничивая возникновение депрессивных заболеваний. В связи с этим считается перспективным исследование и внедрение новых более активных и менее токсичных антидепрессивных препаратов с минимальными побочными эффектами[2].

В настоящей работе изучены антимоноаминоксидазные свойства новых аминотиенопиримидинов, что является продолжением ранее нами начатых исследований [3,4].

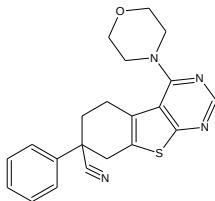
Материал и методика. Источником МАО служил 50 %-ный гомогенат мозга крыс, который был получен путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2,5% раствора "аркопал"[5]. В полученном гомогенате определяли активность МАО. Опытные пробы содержали 0,2 мл гомогената, 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 до pH 7,4. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат моногидрат, который добавляли к пробам после 30-минутной преинкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре 18-25°C. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37°C, далее пробы инкубировали в течение 45 мин при 37°C. Реакцию останавливали добавлением 0,2 мл 50 %-ной трихлоруксусной кислоты. Осадок белка отделяли центрифугированием при 3000 об/мин. В безбелковой осадочной жидкости определяли содержание аммиака методом изометрической отгонки в течение 24 ч, с последующей несселеризацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК -56-2. Активность МАО выражается в %-ном соотношении к контролю. Каждое соединение испытано в 3 опытах. Полученные результаты обработаны статистически по методу Стьюдент-Фишера [6].

Результаты и обсуждение. Изучена антимоноаминоксидазная активность ниже приведенных новых аминотиенопиримидинов.

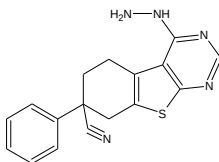
1.21.04: 7-фенил-4-пирролидин-1-yl-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил.



1.21.06: 4-морфолин-4-yl-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил.



1.21.07: 4-гидразино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидин-7-карбонитрил.



Известно, что индопан обладает сильным анти МАО-действием в исследованных концентрациях (0,5 и 1,0 мкмоль/мл) и достоверно ингибирует дезаминирование серотонин креатинин сульфат моногидрат 5-ОТ [3,7], что позволило нам использовать этот препарат для сравнения с нашими соединениями.

Исследования показали, что соединения 01, 05, 09, 10 не проявляют анти МАО-активность в концентрации 0,5 мкмоль/мл по сравнению с контролем, при этом соединения 03, 04, 06 умеренно угнетают дезаминирование 5-ОТ на 38, 42, 36% соответственно. Следует отметить, что соединение 07 проявляет повышенную МАО активность, ингибируя дезаминирование $52 \pm 1,6$ %, которое совпадает с данными контроля (табл.1, рис. 1).

При исследовании вышеуказанных соединений (1 мкмоль/мл) установлено, что 03, 09, 10 проявляют умеренное влияние (51, 44. 42%), а соединения 04, 06, 07 угнетают дезаминирование серотонина (5-ОТ) на $77 \pm 1,8$; $70 \pm 1,2$; $82 \pm 1,4$ %, что дает нам возможность судить об усилении ингибирующей активности указанных соединений. Важно отметить, что при концентрации 5 мкмоль/мл наблюдалось существенное угнетение дезаминирования серотонина (5-ОТ), начиная с $68 \pm 1,8$ (0) и достигая до $91 \pm 2,2$ (07) % соответственно. Исходя из того, что показатель индопана в этой концентрации не известен, полученные нами данные считаем преждевременными.

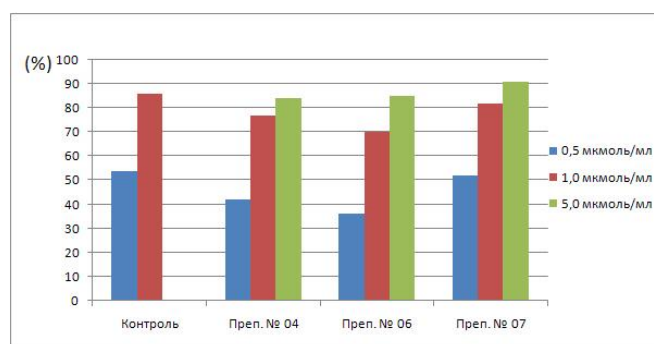
При исследовании вышеуказанных соединений (1 мкмоль/мл) установлено, что 03, 09, 10 проявляют умеренное влияние (51, 44. 42%), а соединения 04, 06, 07 угнетают дезаминирование серотонина (5-ОТ) на $77 \pm 1,8$; $70 \pm 1,2$; $82 \pm 1,4$ %, что дает нам возможность судить об усилении ингибирующей активности указанных соединений. Важно отметить, что при концентрации 5 мкмоль/мл наблюдалось существенное угнетение дезаминирования серотонина (5-ОТ), начиная с $68 \pm 1,8$ (0) и достигая до $91 \pm 2,2$ (07) % соответственно. Исходя из того, что показатель индопана в этой концентрации не известен, полученные нами данные считаем преждевременными.

Таблица 1. Влияние исследованных соединений на дезаминирование серотонина (5-ОТ) МАО мозга крыс *in vitro*. контроль – индопан [7, 8]

N Соединения	Ингибирование активности МАО 0,5 мкмоль/мл	Ингибирование активности МАО 1,0 мкмоль/мл	Ингибирование активности МАО 5,0 мкмоль/мл	P
01	-	40±1,8	-	<0,05
02	-	37±1,6	-	<0,05
03	38±1,2	51±1,4	68±1,8	<0,05
04	42±1,2	77±1,8	84±1,8	<0,05
05	-	22*	-	
06	36±1,2	70±1,2	85±1,6	<0,05
07	52±1,6	82±1,4	91±2,2	<0,05
08	32±1,2	58±1,8	78±1,4	<0,05
09	-	42±2,1	-	<0,05
10	-	44±1,6	-	<0,05
индопан	54±5,8	86±6,0	-	<0,05

За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.

* достоверность не рассчитана ввиду низкой активности соединений.



- 1 - контроль. индопан
2 - препарат 0,4
3 - препарат 0,6
4 - препарат 0,7

Рис. 1. Ингибирование фермента МАО (в %) препаратами № 04, 06, 07 в сравнении с контролем (индопан 0,5 и 1,0 мкмоль/мл).

Таким образом, полученные данные дают нам возможность заключить, что производное из ряда аминотиенопиримидинов 07 проявляет выраженную анти-МАО-активность (91 %) и может рассматриваться как потенциальный антидепрессант для профилактики и лечения депрессивных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новые достижения в терапии психических заболеваний. /Под. ред. проф. С.Н. Мосолова. М., ЗАО "Издательство Бином", с. 624, 2002.
2. Geldenhuys W.J., Daves A.S., Funk M.O., Yan der Schyf C.J., Carroll R.T. Identification of novel monoamine oxidase inhibitors by structure-based virtual screening. Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 17, pp 5295-5298, 2010.

3. Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Сукасян Р.С., Григорян А.С. Новые сильные ингибиторы моноаминоксидазы. Хим. ж. Армении, 69, 3, с.362-365. 2016
4. Григорян А.С. Антимонаминоксидазные свойства некоторых новых пиримидинов и пиридо[1,2-а]пиримидинов. Биолог. журн. Армении, 70, 4, с.81-84, 2018.
5. Горькин В.З. Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака, М., с. 34, 1981.
6. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. с.81, 1963.
7. Машиковский М.Д. "Лекарственные средства". М., "Новая волна", стр. 851, 2010.
8. Лекарственные средства, с.39, 1964.

Поступила 08.07.2021