



МОНОАМИНОКСИДАЗНЫЕ И СИМПАТОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α , β - ДЕГИДРОТИРОЗИНА

Ա.Տ. ԳՐԻԳՐՅԱՆ¹, Ա.Տ. ԾԱՏԻՆՅԱՆ¹, Ա.Տ. ՄԱԿԻՇՅԱՆ¹, Ա.Ա. ՇԻՏՇԻՅԱՆ²,
Ա.Ա. ՕԳԱՆԵՅԱՆ¹, Վ.Օ. ԹՕՍՅԱՆ¹, Գ.Վ. ԳԱՏՔԱՐՅԱՆ¹

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения

²Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци
anna.js@mail.ru

В настоящей работе изучены и исследованы антимоноаминоксидазные и симпатолитические свойства ряда новых синтезированных производных (5Z)-5-(3-этокси-4-гидроксibenzyliden)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов и бензамидов. Исследования показали, что эти соединения проявляют антимоноаминоксидазную активность, ингибируя деаминацию серотонина, а также обладают симпатолитическим действием в связи с способностью блокировать α_1 -адренорецепторы. Полученные данные позволяют нам сделать заключение о возможности создания новых препаратов – антидепрессантов на основе ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), одновременно проявляющими симпатолитическую активность. Указанные препараты будут более безопасными, приводя к снижению риска развития артериальной гипертензии.

Имидазол – бензамид – антимоноаминоксидазная активность – симпатолитическая активность

Ներկայացվող աշխատանքում հետազոտվել են նոր սինթեզված միացությունների՝ (5Z)-5-(3-էտոքսի-4-հիդրօքսիբենզիլիդեն)-2-ֆենիլ-3,5-դիգիդրո-4H-իմիդազոլ-4-ոն և բենզամիդ մոնոամինօքսիդազային և սիմպաթոլիտիկ հատկությունները: Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ միացությունները ցուցաբերում են հակամոնօքսիդազային ակտիվություն՝ ընկճելով սերոտոնինի ամինազրկումը, ինչպես նաև դրսևորում են սիմպաթոլիտիկ ազդեցություն՝ պաշարելով α_1 -ադրենո-րնկայիչները: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել մոնոամինօքսիդազային (ՄԱՕ) ինհիբիտորների հիմք վրա նոր հակադեպրեսանտ դեղամիջոցների ստեղծման հավանականության մասին, որոնք օժտված կլինեն նաև սիմպաթոլիտիկ հատկություններով: Նշված դեղամիջոցներն առավել անվնաս կլինեն՝ նվազեցնելով օրգանիզմում զարկերակային զերճնշման զարգացման հավանականությունը:

իմիդազոլ – բենզամիդ – հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվություն – սիմպաթոլիտիկ ակտիվություն

Newsynthesized derivatives of (5Z)-5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzyliden)-2-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one and benzamides with antimonooxidase and sympatholytic properties were studied. Studies showed that the compounds exhibit antimonooxidase activity, inhibiting the deamination of serotonin, and sympatholytic action by blocking of α_1 -adrenoreceptors. The obtained data indicate the possibility of creating new antidepressant preparations based on monoaminooxidase (MAO) inhibitors, having simultaneous sympatholytic properties. These drugs will be much safer due to a decrease in the risk of arterial hypertension.

Imidazole – benzamide – antimonooxidase activity – sympatholytic activity

Длительное депрессивное состояние организма часто связано с негативным влиянием не только на настроение и самочувствие больного, но и приводит к поражению органов и систем организма, что подтверждается данными многочисленных исследований. Депрессия затрагивает практически все системы организма, но ее наиболее опасным воздействием считается влияние на сердечно-сосудистую систему. Среди сердечно-сосудистых патологий, обусловленных депрессиями, важное место занимает артериальная гипертензия [3].

Кроме того, многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что депрессивное состояние впоследствии может привести к инфаркту, инсульту и другим не менее опасным заболеваниям сердечно-сосудистой системы организма. Известно, что гипертоническая болезнь – распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, проявляющаяся повышением артериального давления, тем самым приводя к поражению сердца, почек, головного мозга, глаз и др. В последние десятилетия доказано, что усиление действия на организм человека различных стрессогенных факторов, а также психоэмоциональные стрессовые ситуации являются важнейшими этиологическими причинами для развития артериальной гипертензии [2]. С этой точки зрения при лечении депрессивных состояний, в медицинской практике широко применяются различные антидепрессанты, в том числе ингибиторы фермента моноаминоксидазы (МАО) (ипраниазид, ниламид, пипразидол, индопан и др). Фармакологический эффект последних заключается в торможении метаболизма эндогенных и экзогенных моноаминов посредством ингибирования МАО (ЕС 1.4.3.4.) Вместе с тем, препараты указанной группы также повышают в постганглионарных симпатических нейронах уровень нейромедиатора норадреналина, оказывающего сильное сосудосуживающее и прессорное действие [1]. Именно этим объясняется наиболее серьезный побочный эффект ингибиторов МАО, который проявляется развитием гипертонического криза, особенно при одновременном приеме с пищей экзогенных моноаминов.

Таким образом, исходя из вышеуказанных литературных данных можно уверенно утверждать, что поиск антидепрессантов нового типа, которые одновременно с антимонаминоксидазным действием обладали бы также и симпатолитическими свойствами, является важнейшей проблемой современной медицины.

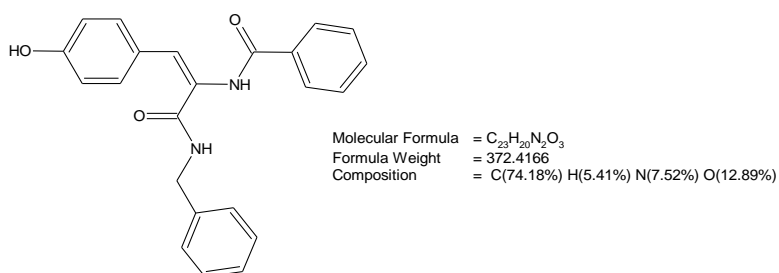
Материал и методика. Источником моноаминоксидазы служил 50 % гомогенат мозга беспородных белых крыс, который получали путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2,5 % раствора “аркопал”. В полученном 50 % гомогенате определяли активность МАО. Опытные пробы содержали 0,2 мл гомогената, 0,18 мл раствора исследуемого соединения и 0,18 мл раствора субстрата [5]. Объем пробы доводили до 1,8 мл 0,1 М К-На-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. Содержание серотонина в пробе 1 мкмоль/мл. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37°C и далее пробы инкубировали в течение 45 мин при 37 С° в атмосфере кислорода. Реакцию останавливали добавлением 0,2 мл 50% трихлоруксусной кислоты. Осадок белка отделяли центрифугированием при 3000 об/мин. В безбелковой надосадочной жидкости определяли содержание аммиака методом изометрической отгонки в течение 24 ч, с последующей несселеризацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК-56-2. Активность МАО выражена в % по отношению к контролю. Полученные результаты обработаны статистически по методу GrafpadInstat.

Соединения производных (5Z)-5-(3-этоксипропан-2-ил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов исследовались на изолированном семявыносящем протоке крысы. Было изучено действие соединений на постганглионарные симпатические нервные волокна и адренорецепторы [4]. О симпатолитической активности соединений судили по уменьшению амплитуды сокращений органа, вызванной трансмуральным раздражением (0,1 мсек, 80 имп/сек, супрамаксимальное напряжение в течение 3 сек., через каждые 1,5 мин.). Об адренолитической активности – по уменьшению сокращений протока, вызванного

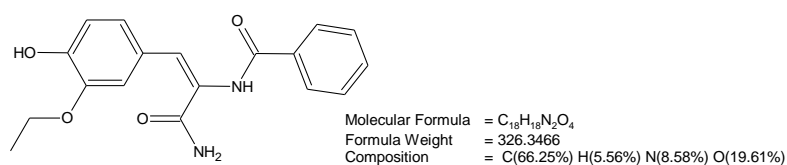
норадреналином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Соединения испытывались в концентрации 0,05 мкмоль/мл. В качестве препарата-сравнения служил известный гипотензивный препарат Бетанидин. Действие последнего связано с блокадой симпатических нервов, снабжающих кровеносные сосуды [8]. Каждое соединение проверяли в опытах на двух семявыносящих протоках. В случае расхождения результатов или обнаружения значительной активности, количество опытов доводили до 4-х и определяли средние арифметические данные с доверительными границами.

Результаты и обсуждение. Была изучена антимоноаминоксидазная и симпатолитическая активность некоторых производных α , β - дегидротирозина (рис. 1) на белых беспородных крысах в условиях *in vitro*.

AN- (1) N-[(E)-1-[(бензиламино)карбонил]-2-(4-гидроксифенил)винил] бензамид



AN- (2) N-[(E)-1-(аминокарбонил)-2-(3-этокси-4-гидроксифенил)винил]бензамид



AN- (3) (5Z)-5-(3-этокси-4-гидроксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он

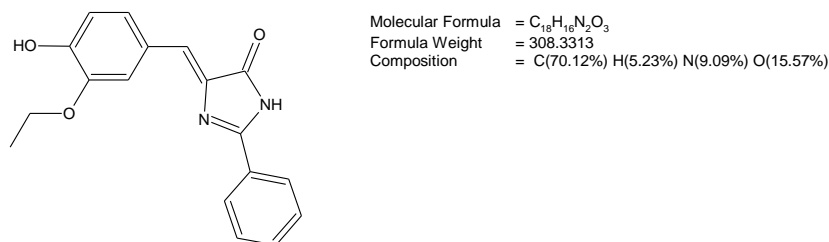


Рис. 1. Химические формулы и параметры некоторых производных α , β - дегидротирозина

Известно, что широко применяемый антидепрессантный препарат Индопан в исследованных концентрациях ($0,5 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ мкмоль/мл) достоверно ингибирует дезаминирование 5-ОТ на $54 \pm 5,8$ и $86 \pm 6,0$ соответственно [7], что и послужило основанием для использования указанного препарата в качестве сравнения. Исследования показали (табл.1), что соединения (1) и (3) проявили достаточно высокую активность в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ мкмоль/мл, угнетая дезаминирование 5-ОТ на 85% и 71% соответственно, а соединение (2) проявляет умеренное антимоноаминоксидазное действие, угнетая дезаминирование 5-ОТ на 56%.

Таблица 1. Влияние производных (5Z)-5-(3-этокси-4-гидроксibenзилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов и бензамидов (1,2,3) на дезаминирование серотонина (5-ОТ) MAO мозга крыс *in vitro* (контроль - Индопан*)

Соединения	Ингибирование активности MAO $0,5 \cdot 10^{-6}$ мкмоль/мл	Ингибирование активности MAO $1 \cdot 10^{-6}$ мкмоль/мл	Ингибирование активности MAO $5 \cdot 10^{-6}$ мкмоль/мл	p
(1)	31±1,2	85±1,6	+12	<0,05
(2)	18*	56±1,27	85±2,0	<0,05
(3)	28±1,0	71±1,2	92±2,4	<0,05
Индопан	54±5,8	86±6,0	-	

*достоверность не рассчитана ввиду низкой активности соединений.

За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.

Исходя из того, что соединения (1) и (3) в 1 мкмоль/мл проявили наибольшую активность, их исследование было продолжено в концентрациях 0,5 и 5,0 мкмоль/мл. Полученные данные показали, что указанные соединения в концентрации 0,5 мкмоль/мл обладают слабой антимонаоксидазной активностью, составляющей 31% и 28% соответственно. Интересно отметить, что соединение (1) в $5 \cdot 10^{-6}$ мкмоль/мл проявляет активирующее действие на фермент MAO, то есть оказывает антиингибирующее действие «+12». Надо заметить, что увеличение концентрации нейромедиаторов серотонина (5-ОТ) и норадреналина (НА) может привести к развитию маниакальных расстройств, а их нехватка – к развитию депрессии, в основном совпадает с литературными данными [9].

В настоящее время в медицинской практике в качестве антимианкального препарата используется карбонат лития [6], который активирует фермент MAO во внеклеточной среде и приводит к снижению количества нейромедиаторов (серотонин, норадреналин, дофамин). Из табл. 1 видно, что аналогичным свойством обладает соединение (1), которое активирует фермент MAO подобно карбонату лития. Это указывает на то, что в высоких концентрациях соединение (1) может выступить в роли антидепрессанта, что позволяет нам в дальнейшем использовать указанное соединение в качестве потенциального лечебного препарата.

Наряду с этим было исследовано также возможное воздействие указанных соединений на адренорецепторы изолированного семявыносящего протока крысы, с целью выявления симпатолитического действия.

Таблица 2. Влияние производных соединений (1,2,3) на $\alpha 1$ -адренорецепторы семявыносящего протока крыс в опытах *in vitro* (контроль – бетанидин)

Соединения	Симпатолитическое действие (уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных электрическим раздражением в % к контролю)		Адренолитическое действие (уменьшение амплитуды сокращений протока, вызванных норадреналином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл.	
	10мин	60мин	10мин.	60мин
124(1)	54±31,8	1	40±31,5	1
167(2)	35±40,7	1	40±41,5	1
168(3)	31	1	1	+30
Бетанидин*	82±8,9	93±6,1	+361±183,6	+272±183,0

(+) - увеличение амплитуды сокращений протока, вызванных норадреналином (НА) в % по отношению к контролю.

Экспериментальным путем было установлено, что соединения №1 и 2 обладают кратковременным (10 мин) симпатолитическим и адреноблокирующим действиям.

В связи с этим можно утверждать, что указанные соединения практически не влияют на адренорецепторы, в то же время соединение №3 проявляет слабое адреномиметическое действие (табл. 2 – «+30») в течение 60 мин.

Таким образом, исходя из химического состава и согласно полученным данным можно предположить, что соединения №1(бензамид) и 3 (имидазол) являются активными ингибиторами фермента МАО, кроме того, №3 (имидазол) обладает также слабым антигипертензивным эффектом. Наличие сочетания указанных двух эффектов чрезвычайно интересно для современной медицины и имеет огромный потенциал для разработки новых препаратов в качестве антидепрессантов без риска развития гипертонического криза как пример комбинирования психокорригирующей и антигипертензивной фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анатольевна Е.С.* “Антидепрессантная терапия и прочие методы лечения депрессивных расстройств”. Доклады. М., 216с., 2008.
2. *Андреев Л.А., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В.* Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей фармакотерапии. 22, 5, с. 505-518, 2016.
3. *Александров П.Г.* Артериальная гипертензия. Руководство для врачей. ВНОК, Гос. НИЦ профилактик. Мед. Росмедтехнологий, М., ГЭОТАР Медиас., 192, 2008.
4. *Авакян О.М.* Симптоадреналовая система. Наука, Ленинград, с., 95, 1977.
5. *Горькин В.З.* Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака. М, с. 34, 1981.
6. *Машковский М.Д.* „Лекарственные средства”. М., „Новая волна”. с. 851, 2010.
7. *Машковский М.Д.* „Лекарственные средства”. М., „Новая волна”. с. 110, 2005.
8. *Машковский М.Д.* Фармацевтические препараты. Женева. с.40, 1975.
9. *Lacasse J.R., Leo J.* Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature // PLoS Med.: journal. December, 2, 12, p. e392, 2005.

Поступила 01.08.2022