

ՓԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱ

УДК 577.171+615

DOI: 10.54503/0321-1339-2024.125.2-99

Ա.Տ. Գրիգորյան, Ջ.Ա. Ավետիսյան, Ա.Ա. Սետրոսյան, Ա.Ա. Արուտյունյան,
Ր.Գ. Սարգսյան

Влияние 2-гидрокси-3-(2-(циклопентилтио)этил)-4Н- пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она на моноаминоксидазы в регуляции активности миндалевидного тела и эмоциональных состояний

(Представлено 09/1 2025)

Ключевые слова: *пиридо[1,2-а]пиримидин, биогенные амины, миндалевидное тело, моноаминоксидаза (МАО), ингибирование МАО, содержание биогенных аминов.*

Модуляция синаптической передачи является одним из ключевых механизмов функционирования центральной нервной системы, включая действия нейромедиаторов и нейромодуляторов, таких как глутамат, ГАМК, дофамин, норадреналин, ацетилхолин и серотонин [10]. Эти вещества действуют на пре- и постсинаптических уровнях, обеспечивая передачу сигналов между нейронами [3]. Особое внимание в современных исследованиях уделяется серотонинергической модуляции, поскольку серотонин регулирует множество систем головного мозга, включая лимбическую систему. Лимбическая система отвечает за формирование эмоциональных состояний, таких как страх, тревога, агрессия и депрессия, и включает в себя миндалину, которая является важнейшей структурой этой системы [1].

Сенсорная информация поступает в амигдалу через ее дорсолатеральное ядро, где происходит конвергенция данных из различных зон сенсорной коры, ядер таламуса и других областей мозга [5]. Это ядро играет ключевую роль в первичной обработке сенсорных сигналов и их дальнейшей передаче для обработки в других структурах мозга [6–9]. Серотонин оказывает значительное влияние на синаптическую передачу в амигдале, где обнаружены серотониновые рецепторы различных типов [12]. Эти рецепторы участвуют в регуляции эмоциональных реакций, что подтверждает

ется высокой эффективностью антидепрессантов, таких как флуоксетин, пароксетин и сертралин. Эти препараты блокируют обратный захват серотонина, что помогает нормализовать активность амигдалы и улучшить эмоциональное состояние [8].

Длительное депрессивное состояние может привести к нарушению функционирования не только психоэмоциональной сферы, но и других систем организма. Одним из ключевых механизмов, способствующих этому, является нарушение синаптической передачи, в том числе в амигдале. Долгосрочный стресс может вызвать гиперактивность амигдалы, что ослабляет связи с префронтальной корой и снижает когнитивный контроль эмоций, что часто наблюдается при депрессии и тревожных расстройствах [2].

Моноаминоксидаза (МАО) – фермент, разлагающий нейромедиаторы, особенно серотонин, дофамин и норадреналин. Повышенная активность МАО может снижать уровень серотонина, что усиливает гиперактивность амигдалы и приводит к усилению тревоги и стрессовых реакций [7]. В миндалевидном теле МАО-А активно метаболизирует серотонин и другие нейромедиаторы, что в условиях стресса и тревоги может усиливать негативные реакции.

Ингибиторы МАО помогают повысить уровень нейромедиаторов и нормализовать активность миндалевидного тела, улучшая эмоциональную регуляцию и снижая симптомы тревоги и депрессии. Это подчеркивает важность исследований, направленных на изучение серотонинергической модуляции синаптической передачи и взаимодействия с МАО в миндалевидном теле, что может помочь в разработке новых методов лечения эмоциональных расстройств [11].

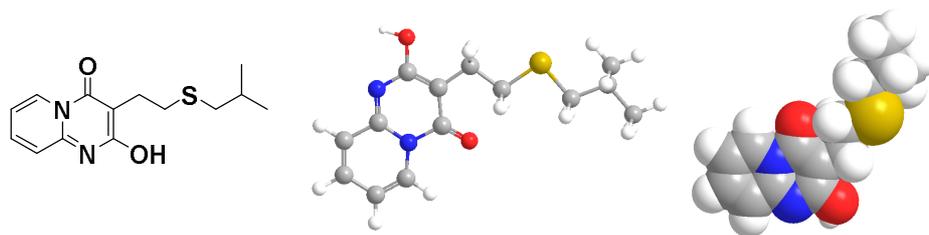
Таким образом, исследование серотонинергической модуляции и регуляции активности миндалевидного тела в контексте депрессии и тревоги является актуальной задачей, которая поможет лучше понять механизмы эмоциональной регуляции и разработки эффективных терапевтических вмешательств. Регуляция уровня серотонина играет важную роль в этих процессах, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области.

Материалы и методы. Источником моноаминоксидазы служил 50% гомогенат мозга 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 [4]. Объем пробы довели до 1,8 мл 0,1 М К-На-фосфатным буфером до рН 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 серото-

нина 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°C 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 24ч, с последующей нesslerизацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК-56-2. Активность MAO выражена в % по отношению к контролю. Полученные результаты обработаны статистически по методу Grafrad Instat.

Результаты и обсуждение. Для исследования было выбрано наиболее активное соединение – 2-гидрокси-3-(2-(изобутилтио)-этил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он (1), которое в условиях *in vitro* при концентрации 1,0 мкмоль/мл и 30-минутной предварительной инкубации в мозге снижает активность фермента MAO на 94%, являясь лучшим ингибитором. Этот показатель стал основанием для дальнейшего изучения данного соединения в рамках нашей работы.

Ниже представлены химическая структура и 3D-пространственное изображение соединения 1 (ART 3085-7) (рис. 1).



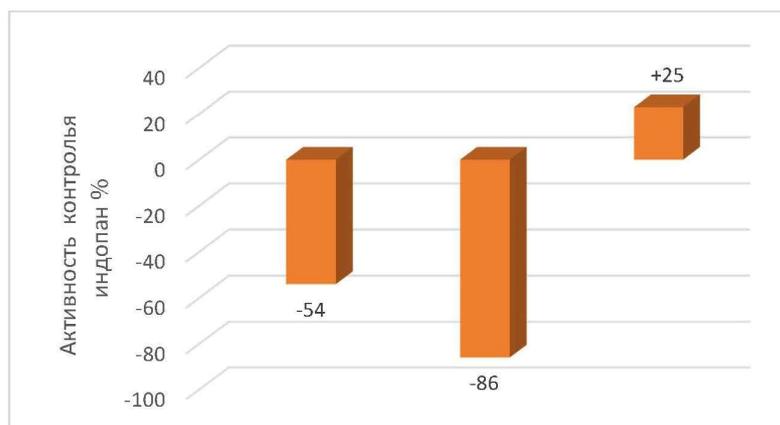
ART 3085-7

2-hydroxy-3-(2-(cyclopentylthio)ethyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

Исследование проводилось в миндалевидном теле с целью изучения процессов дезаминирования серотонина, норадреналина и дофамина. Роль миндалина в этом процессе связана с регуляцией эмоций, таких как тревожность и стресс. Снижение уровня дезаминирования в миндалевидном теле позволяет сохранить нейромедиаторы в клеточной среде, так как считается, что достаточный уровень нейромедиаторов снижает мотивацию к проявлениям тревожности, напряжения и стресса.

Исследования проводились на тканях миндалина, выделенных из мозга крысы с целью изучения воздействия соединения 1 на стрессовые процессы. Эксперименты были выполнены с концентрациями 0,5; 1,0 и 5,0 мкмоль/мл. Исследования проводились в условиях предварительной инкубации продолжительностью 15, 30, 60 и 90 минут.

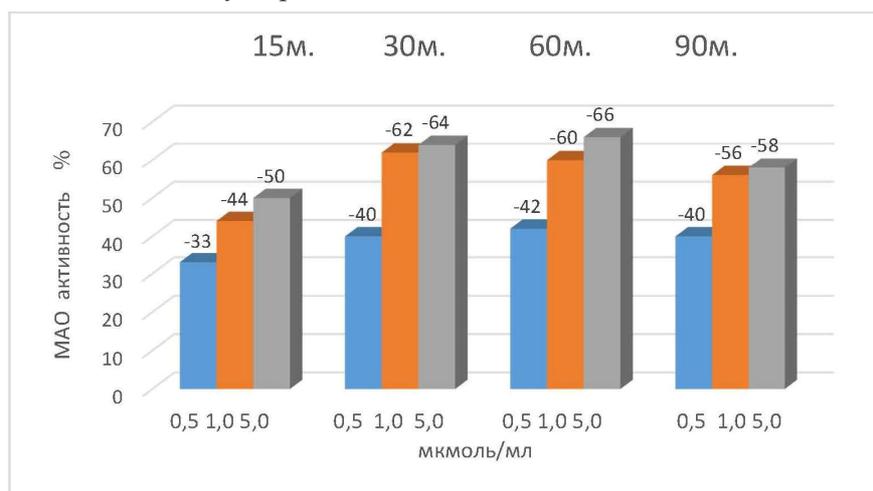
Дезаминирование серотонина, норадреналина, дофамина в миндалине зависит от нескольких факторов, включая активность фермента MAO, который отвечает за метаболизм нейромедиаторов, их концентрацию, условия инкубации (время, температура, pH среды) и ингибиторов MAO.



Гр. 1. Угнетение влияния индопана на фермент моноаминоксидазы

Для исследования в качестве контрольного соединения был принят индопан, который в мозге за 30 минут предварительной инкубации при концентрациях 0,5; 1,0 и 5,0 мкмоль/мл проявил антиMAO активность: при 0,5 мкмоль/мл (- 54%), при 1,0 мкмоль/мл (- 86%), при 5,0 мкмоль/мл – (+23%) (гр. 1). Ниже ноля подавляет фермент, выше ноля активирует фермент.

Индопан в проведённых исследованиях считается референсным соединением для всех субстратов.



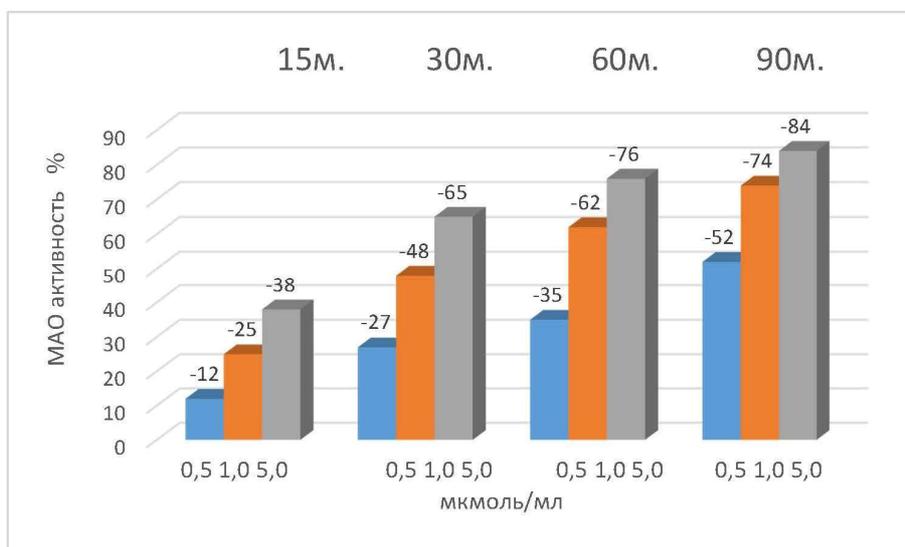
Гр. 2. Влияние исследуемого соединения на дезаминирование серотонина в миндалевидном теле.

В этом графике представлено влияние серотонина на миндалины в зависимости от дозы и временного интервала.

Исследование показало, что миндалевидном теле при 15 и 30 минутах преинкубации дезаминирование серотонина в концентрации 0,5 мкмоль/мл с участием соединения 53с было слабо выраженным, составляя 33–40%. Это позволяет считать, что процесс дезаминирования в данном случае практически одинаков. С увеличением дозы серотонина до 1,0 и 5,0 мкмоль/мл и времени инкубации до 30 и 60 минут наблюдается рост активности дезаминирования, достигая своего пика в диапазоне 40–66%. Однако при увеличении времени инкубации до 90 минут активность существенно снижается, практически возвращаясь к уровням, наблюдаемым при 15-минутной преинкубации.

Данные результаты подчеркивают временную и дозозависимую динамику процесса дезаминирования серотонина, с наиболее выраженной активностью в диапазоне 30–60 минут, за которой следует снижение.

То же исследование проводилось с норадреналин гидротартратом. Норадреналин играет важную роль, в процессе депрессии, воздействуя на гипоталамус, а также участвуя в формировании эмоциональных состояний, таких как тревожность и возбуждение. Он влияет на миндалевидное тело и лимбическую систему. Уменьшение дезаминирования норадреналина может стабилизировать эмоциональные реакции, так как увеличится его концентрация в синапсах. Исследования проводились на тканях миндалины, выделенных из мозга крыс, с целью изучения влияния соединения 1 и норадреналина на активность фермента MAO.

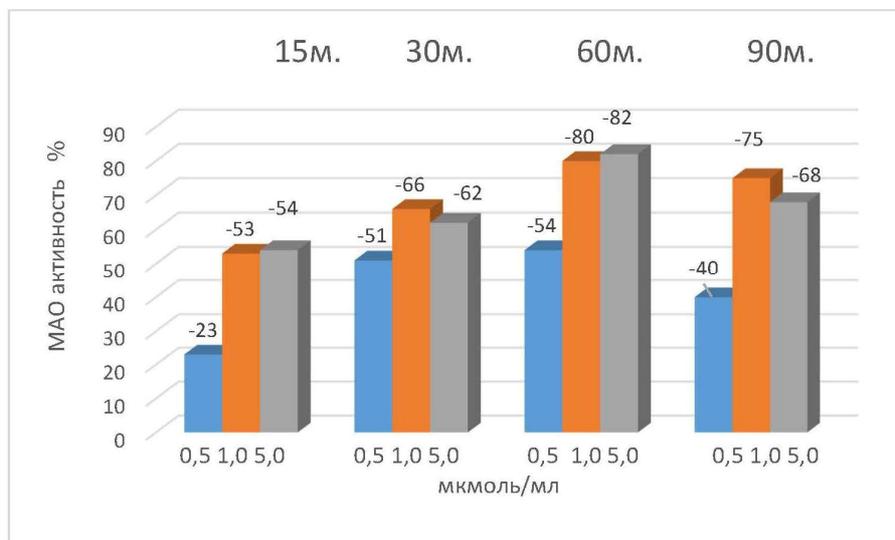


Гр. 3. Влияние соединения 1 на дезаминирование норадреналин гидротартрата в миндалевидном теле

Как видно из гр. 3, при концентрации 0,5 мкмоль/мл в течение 15 минут норадреналин оказывает довольно слабое воздействие. Однако, увеличив продолжительность воздействия до 90 минут, эффект постепенно увеличивается с 12% до 52%, что способствует легкой активации миндалевидного тела. В течение 30 и 60 минут эффект имеет промежуточный характер и существенно не меняет активность миндалевидного тела.

При увеличении дозы до 1,0 мкмоль/мл, влияние соединения 1 на аминокзамещение норадреналина начинает проявляться с 25%, а через 90 минут достигает 74%, что может изменить активность миндалевидного тела. Важно отметить, что при 30-минутной предварительной инкубации контрольное соединение индопан проявляет 86% антиМАО активность. Интересно, что при 30-минутной предварительной инкубации аминокзамещение норадреналина составляет 48%, что в два раза меньше, чем у индопана. При 60 минутах инкубации эффект практически не отличается от 30-минут и составляет 62%. При дозе 5,0 мкмоль/мл, при 15 минутах предварительной инкубации, эффект составляет 38%, а при увеличении времени инкубации до 90 минут достигает 84%. Это показывает, что аминокзамещение норадреналина активно именно при 90 минутах в условиях дозозависимой и времязависимой активности. Следует отметить, что не всегда увеличение времени и дозы активизирует аминокзамещение нейромедиаторов.

Исследования также были проведены относительно дезаминирования дофамина, поскольку в миндалевидном теле дофамин активно участвует в адаптации к страху, тревоге и депрессии.



Гр. 4. Влияние соединения 1 на дезаминирование дофамина в миндалевидной теле

Исходя из гр. 4, можно сказать, что влияние дофамина на миндалевидное тело при концентрации 0,5 мкмоль/мл и 15 мин инкубации при воз-

действии соединения **1** составляет 23% и достигает максимума через 60 минут, достигая 54%. Затем эффект постепенно снижается до 40% через 90 минут. Активность изменяется при концентрации 1,0 мкмоль/мл за 15 минут, составляя 53%, и достигает максимума в 90 минут, достигая 75%. При среднем дозировании и времязависимых условиях активность воздействия составляет от 66% до 80%, и эти значения не сильно отличаются друг от друга. При высокой дозе 5,0 мкмоль/мл за 15 минут аминозамещение составляет 54%, а максимальный эффект (82%) достигается через 60 минут.

Эти данные показывают, что с увеличением времени воздействия влияние дофамина становится более выраженным при увеличении дозы, но может снижаться в зависимости от факторов быстрого расхода при высокой дозе. Увеличение дозы и времени инкубации может привести к противоположному результату – аминозамещение уменьшается почти для всех нейромедиаторов. Высокая доза обеспечивает сильную, но со временем уменьшающуюся активацию.

Исследования были проведены также при 120 минутах предварительной инкубации. Следует отметить, что в этот период дезаминирование нейромедиаторов соединением **53c** демонстрирует снижающийся эффект при почти всех дозировках, что можно сравнить с результатами при 15 минутах предварительной инкубации.

Таким образом, соединение **1** оказывает значительное влияние на дезаминирование нейромедиаторов, таких как серотонин, норадреналин и дофамин, в миндалевидном теле. Этот процесс зависит от дозы и времени инкубации. Влияние соединения **1** на нейромедиаторы зависит от дозы и времени воздействия. Более высокие дозы и более длительное время инкубации приводят к увеличению активности дезаминирования, однако на определенном этапе можно наблюдать снижение эффекта при длительном времени инкубации. Дозозависимый эффект соединения **1** на нейромедиаторы подтверждает важность оптимизации доз и времени воздействия для достижения наибольшей активности, особенно в контексте использования в терапевтических целях.

Результаты исследования при 120 минутах предварительной инкубации показали, что влияние соединения **1** имеет тенденцию к снижению, что указывает на необходимость дальнейших исследований для оптимизации условий воздействия и понимания долгосрочных эффектов.

Таким образом, соединение **1** может быть перспективным соединением для разработки новых препаратов, направленных на регулирование нейрохимических процессов в миндалевидном теле, с возможным применением в лечении расстройств, связанных с эмоциями, таких как тревожность и депрессия.

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН РА
E-mail: anna.js@mail.ru

**Ա.Տ.Գրիգորյան, Յ.Ա. Աւետիսյան, Ա.Ա. Սեդրոսյան, Ա.Ա. Արուտչյան,
Ր.Գ. Սարգսյան**

**Влияние 2-гидрокси-3-(2-(циклопентилтио)этил)-4Н-пиридо
[1,2-а]пиримидин-4-она на моноаминоксидазы в регуляции
активности миндалевидного тела и эмоциональных состояний**

В настоящей работе изучены и исследованы 2-гидрокси-3-(2-(циклопентилтио)этил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она (1) и биогенные амины: серотонин, норадреналин, дофамин, а также их влияние на активность миндалевидного тела в серотонинергическом синапсе. Известно, что достаточное количество этих аминов играет важную роль в регуляции эмоциональных состояний, контролируя стабильность пре- и постсинаптической передачи импульса. Недостаток аминов может привести к депрессии, страху, тревоге и напряжению. Литературные данные подтверждают, что антидепрессанты стабилизируют психические состояния, ингибируя фермент моноаминоксидазу (МАО).

**Ա.Ս. Գրիգորյան, Է.Ա. Ավետիսյան, Ա.Ա. Սեդրոսյան,
Ա.Ա. Հարությունյան, Ռ.Գ. Սարգսյան**

**2-հիդրօքսի-3-(2-(ցիկլոպենտիլթիո)էթիլ)-4Н-պիրիդո[1,2-
a]պիրիմիդին-4-ոնի ազդեցությունը մոնոամինօքսիդազայի վրա
նշաձև մարմնի ակտիվության և հուզական վիճակների
կարգավորման մեջ**

Սույն աշխատանքում ուսումնասիրվել և վերլուծվել են 2-հիդրօքսի-3-(2-(ցիկլոպենտիլթիո)էթիլ)-4Н-պիրիդո[1,2-а]պիրիմիդին-4-ոնը և կենսածին ամինները՝ սերոտոնինը, նորադրենալինը, դոֆամինը, ինչպես նաև դրանց ազդեցությունը սերոտոնիներգիկ սինապսում նշաձև մարմնի ակտիվության վրա: Հայտնի է, որ այս ամինների բավարար քանակությունը մեծ դեր է խաղում էմոցիոնալ վիճակների կարգավորման գործում՝ վերահսկելով պրե- և պոստսինապսային ազդակների փոխանցման կայունությունը: Հակառակ դեպքում ամինների պակասը կարող է բերել դեպրեսիայի, վախի, տագնապի և լարվածության: Գրական տվյալների համաձայն՝ հակադեպրեսանտները կարող են կայունացնել հոգեբանական վիճակները՝ ընկճելով ՄԱՕ ֆերմենտը:

**A.S. Grigoryan, E.A. Avetisyan, A.A. Petrosyan, A.A. Harutyunyan,
R.G. Paronikyan**

**The Effect of 2-Hydroxy-3-(2-(Cyclopentylthio)ethyl)-4H-Pyrido
[1,2-a]Pyrimidin-4-one on Monoamine Oxidases in Regulating the
Activity of the Amygdala and Emotional States**

In the present study, 2-hydroxy-3-(2-(cyclopentylthio)ethyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one and biogenic amines: serotonin, norepinephrine, and dopamine were examined and investigated, as well as their influence on the activity of the amygdala in the serotonergic synapse. It is known, that the sufficient amount of these amines plays an important role in regulating emotional states, controlling the stability of pre- and postsynaptic impulse transmission. Conversely, a deficiency of these amines leads to depression, fear, anxiety, and tension. According to the literature, antidepressants can stabilize psychological states by inhibiting the MAO enzyme.

Литература

1. *Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В. Громова О.А.* Психофизиология и клинические проявления стресса. Клинические рекомендации, 2020, с. 11–13.
2. *Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А.* Научное издание. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. Омск 2013, с. 8–18.
3. *Власова О.Л., Ерофеев А.И., Герасимов Е.И., Пушкарева С.А., Бородинова А.А., Большакова А.В., Салмина А.Б., Балабан П.М.* Роль оптогенетического возбуждения астроглии в регуляции активности нейронов гиппокампа по данным электрофизиологических исследований. Научные труды. Сочи, Дагомыс, 2021, т. 1, с. 19.
4. *Горькин В.З.* Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака. 1981, М., с. 34.
5. *Джамантаева М.Ш., Сулейменова А.А., Бойко В.С., Маркаев А.В. и др.* Некоторые клинико-психопатологические особенности смешанных тревожно-депрессивных расстройств. Современные подходы к терапии. Психиатрия и неврология, 2017, № 3, с. 117–129.
6. *Масалов И.С., Цветков Е.А., Локшина Е.И., Веселкин Н.П., Журнал Эволюционной биохимии и физиологии.* Влияние антагонистов 5-HT рецепторов на модуляцию серотонином синаптической активности проекционных нейронов дорсолатерального ядра амигдалы крысы. 2012, т. 48, N 5, с. 455–460.
7. *Силькис И.Г.* Возможные механизмы взаимозависимой обработки разномодальной сенсорной и пространственной информации в ЦНС. Интегративная физиология. 2023, vol. 4, № 1, с. 18–42. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-18-42>.

8. Цветкова Е.А., Краснощекова Е.И., Веселкин Н.П., Харазова А.Д. Амигдала. Нейроанатомия и нейрофизиология страха. Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2015, т. 51, N 6, с. 406–418.
9. Цветкова Е.А., Масалов И.С., Веселкин Н.П. Серотонинергическая модуляция синаптической передачи в дорсолатеральном ядре амигдалы крысы. Журнал Эволюционной биохимии и физиологии. 2011, т. 47, N 5, с. 417–420.
10. Gale G. D. (2004). Role of the Basolateral Amygdala in the Storage of Fear Memories across the Adult Lifetime of Rats. *Journal of Neuroscience*, **24**, pp.3810-3815.
11. Campbell N. A., Reece J. B., Urry L. A. et al. *Biology*. 9th ed. Benjamin Cummings, 2011, p. 1263, ISBN 978-0-321-55823-7.
12. Joseph Ledoux. The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2003, vol. 23(4-5), pp. 727–738 DOI:10.1023/A:1025048802629.
13. Vvedenskaya E.S., Pevnev A.A., Molkov A.M. *Journal: Russian Journal of Pain*, 2024, 22(3): 98-106 DOI: 10.17116/pain20242203198.