

УДК 616.36+616.8

DOI: 10.54503/0514-7484-2026-66.1-51

## **Влияние 2-гидрокси-3-(2-(изобутилтио)этил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-она на регуляцию активности фермента моноаминоксидазы печеночной ткани**

**Р.Г. Пароникян, А.С. Григорян**

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА  
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

*Ключевые слова:* пиридо[1,2-а]пиримидин, биогенные амины, моноаминоксидаза (МАО), депрессия, стресс

Печень играет важную роль в регуляции активности моноаминоксидаз (МАО-А и МАО-Б) — ферментов, разрушающих моноаминовые нейромедиаторы, такие как серотонин, норадреналин, дофамин и фенилэтиламин. МАО-А преимущественно катаболизирует серотонин и норадреналин, тогда как МАО-Б в большей степени расщепляет дофамин и фенилэтиламин [3]. Печень участвует в метаболизме этих ферментов, и её дисфункция может привести к изменению их активности, что, в свою очередь, влияет на уровень нейромедиаторов в центральной нервной системе [8]. При заболеваниях печени, таких как цирроз или неалкогольная жировая болезнь печени, активность МАО может быть нарушена, что приводит к накоплению серотонина и дофамина или, наоборот, их дефициту [4]. Изменения в уровнях этих нейромедиаторов связаны с депрессией, тревожностью и когнитивными нарушениями. Кроме того, печень участвует в детоксикации серотонина, и повреждение печени может снижать биодоступность этого нейромедиатора [2]. Фенилэтиламин, который играет роль в регуляции настроения и мотивации, также метаболизируется МАО-Б, и нарушение работы печени может привести к его накоплению, что ассоциируется с психическими расстройствами [5].

Таким образом, баланс между функцией печени, активностью МАО и концентрацией нейромедиаторов критически важен для поддержания психического здоровья. Известно, что в печени человека около 70–80% общей активности МАО приходится на МАО-А, а МАО-Б составляет около 20–30% [9]. Основная функция МАО-А в печени — катаболизм циркулирующих катехоламинов, таких как норадреналин, адреналин и серотонин, тогда как МАО-Б участвует в деградации фенилэтиламина и дофамина. Повреждения печени, вызванные хроническим стрессом, связаны с депрессией и изменениями уровня нейромедиаторов [7]. Существует обширная связь между состоянием печени и психическим здоровьем, особенно с учетом того, что печень играет важную роль в метаболизме нейротрансмиттеров, а также в детоксикации ор-

ганизма. Некоторые исследования указывают, что пациенты с циррозом печени или печеночной недостаточностью могут демонстрировать признаки депрессии, что связано с нарушениями метаболизма аминокислот и нейропептидов. Известно, что депрессия может косвенно влиять на печеночную функцию. Например, депрессия часто ассоциируется с изменением образа жизни, которое может включать плохое питание, злоупотребление алкоголем или неправильное применение медикаментов, что, в свою очередь, негативно сказывается на печени [6].

Хронический стресс и депрессия могут также оказывать влияние на гормональный баланс, в том числе на уровень кортизола, что влияет на обмен веществ в печени. Кроме того, депрессия может сопровождаться воспалением в организме, которое также может затронуть печень, приводя к нарушению её детоксикационной функции [10].

### Материал и методы

Источником MAO служил 50% гомогенат печени крыс, который получали путем гомогенизации печени в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2,5% раствора «аркопала». В полученном 50% гомогенате определяли активность MAO. Опытные пробы содержали 0,2 мл гомогената, 0,18 мл раствора исследуемого соединения и 0,18 мл раствора субстрата [1]. Объем пробы доводили до 1,8 мл 0,1 М К-Na-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 составляло 1 мкмоль/мл. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37°C, после чего 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 24 ч 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 Grafpad Instat.

Для исследования было выбрано наиболее активное соединение – 2-гидрокси-3-(2-(изобутилтио)этил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он. Опыты проводились на крысах массой 200-250 г.

### Результаты и обсуждение

Нами ранее было доказано, что в условиях *in vitro* при концентрации 1 мкмоль/мл и 30-минутной предварительной инкубации 2-гидрокси-3-(2-(изобутилтио)этил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он в гипоталамусе снижает ак-

тивность фермента MAO на 94%. Этот показатель стал основанием для дальнейшего изучения данного соединения в рамках нашей работы.

Исследование проводилось на печени белых крыс с целью изучения процессов дезаминирования серотонина, норадреналина и дофамина. 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.

Известно, что дезаминирование серотонина, норадреналина и дофамина в печени зависит от нескольких факторов, включая активность фермента MAO, который отвечает за метаболизм нейромедиаторов, их концентрацию, условия инкубации (время, температура, pH среды) и наличие ингибиторов MAO [12].

В качестве контрольного соединения был использован индопан, который в мозге (гипоталамусе) 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 (-94%), при 5,0 мкмоль/мл (+25%) (рис. 1).

Индопан в проведённых исследованиях считается референсным соединением для всех субстратов.

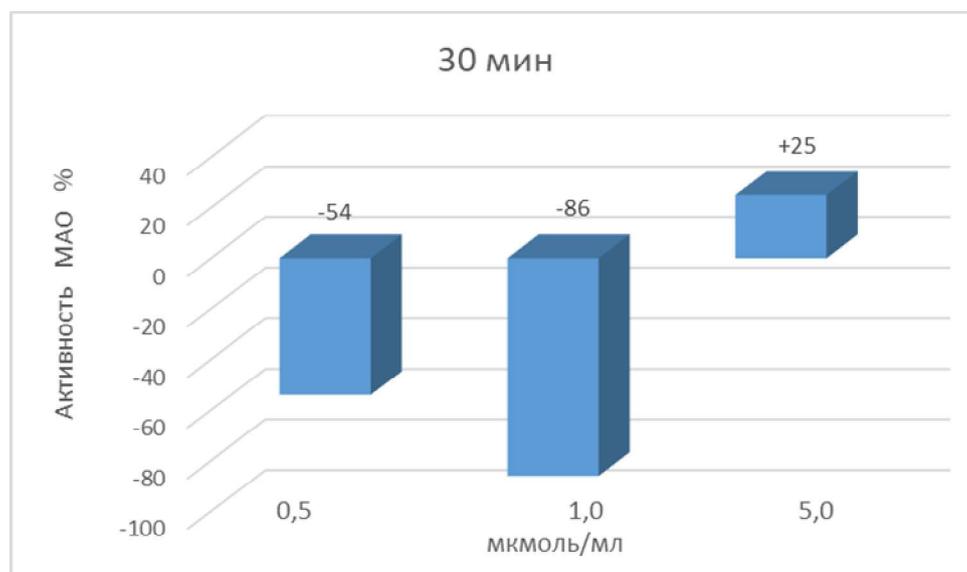


Рис. 1. Угнетение влияния индопана на фермент моноаминоксидазы:  
( - ) подавляет фермент, (+) активизирует фермент

Известно, что серотонин (5-OT) – нейромедиатор, регулирующий настроение, сон, аппетит и когнитивные функции. Однако он также играет ключевую роль в печени, особенно во время депрессии, когда его баланс нарушается не только в головном мозге, но и в печени. Серотонин в печени регулирует кровоток, процессы регенерации и обмен веществ. Нарушение его

баланса при депрессии может привести к воспалению, ухудшению глюкозного обмена и повышенному риску фиброза [11].

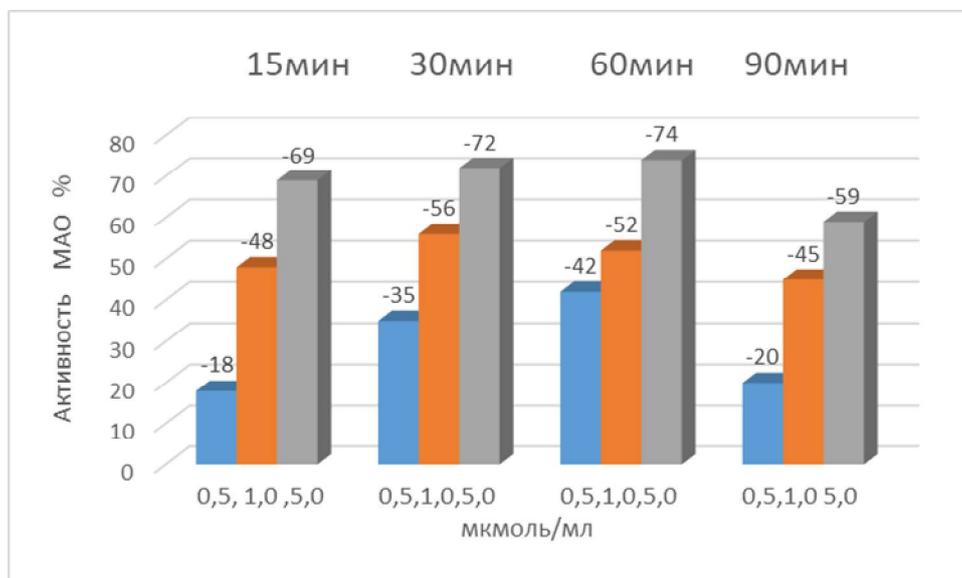


Рис. 2. Влияние исследуемого соединения на дезаминирование серотонина в печени

Пиридо[1,2-а]пиримидин при концентрации 1,0 мкмоль/мл подавляет дезаминирование серотонина в печени. Соединение не проявляло значительной активности при 15-минутной предварительной инкубации, но при концентрациях 0,5; 1,0 и 5,0 мкмоль/мл показало 18, 48 и 69% антиМАО активности соответственно. При 30-минутной предварительной инкубации дезаминирование серотонина в печени составило 35, 56 и 72% при концентрациях 0,5; 1,0 и 5,0 мкмоль/мл соответственно. При времени инкубации 60 мин подавление фермента составило 42, 52 и 74% антиМАО активности при концентрациях 0,5; 1,0 и 5,0 мкмоль/мл. При 90 мин инкубации эти показатели составили 20, 45 и 59% соответственно. Из данных видно, что дезаминирование серотонина наиболее выражено при 30- и 60-минутной предварительной инкубации с концентрацией 5,0 мкмоль/мл. Во всех других концентрациях антиМАО активность в печени была очень слабой (рис. 2).

Взаимодействие норадреналина важно в условиях депрессии или других расстройств нервной системы, так как может изменять функцию печени и влиять на регенерацию клеток.

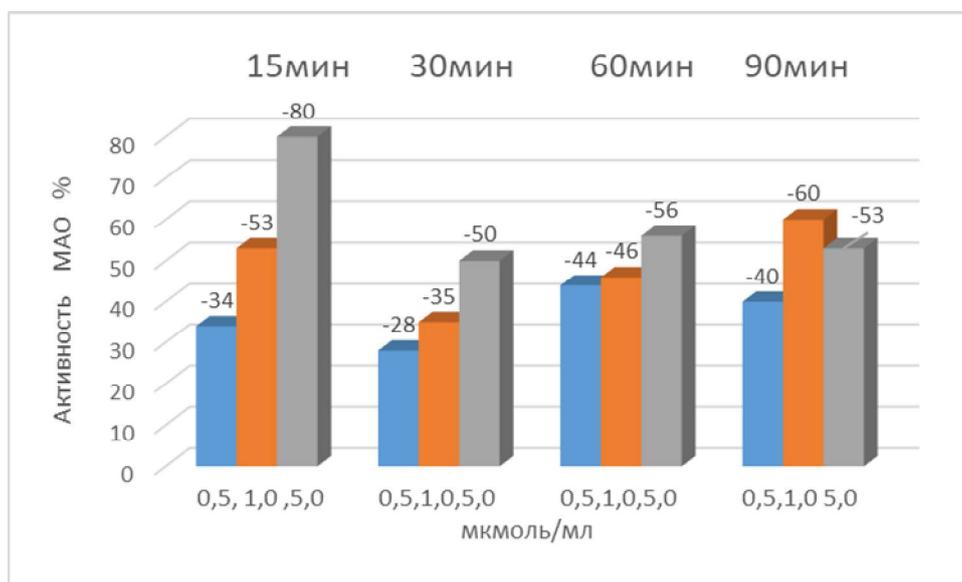


Рис. 3. Влияние исследуемого соединения на дезаминирование норадреналина в печени

Как видно из рис. 3, при концентрации 0,5 мкмоль/мл испытуемое соединение в условиях 15, 30, 60 и 90 минут предварительной инкубации ингибирует дезаминирование норадреналина на 34, 53, 44 и 40% соответственно. Следует отметить, что при 90 мин инкубации дезаминирование норадреналина в концентрации 0,5 мкмоль/мл оказалось менее выраженным, чем при 60 мин. Данные, полученные при концентрации 1,0 мкмоль/мл, показали, что при 15 мин предварительной инкубации дезаминирование норадреналина составило 53%, а при 30 и 60 мин инкубации – 35% и 46% соответственно. Особенно интересны результаты при дозировке 5,0 мкмоль/мл. При 15 мин инкубации было зафиксировано снижение дезаминирования на 80%, а при 30, 60 и 90 мин оно составило 50%, 56% и 53% соответственно. Следует отметить, что с увеличением времени инкубации степень ингибирования дезаминирования снижается.

Наибольшее ингибирование дезаминирования норадреналина наблюдается при концентрации 5,0 мкмоль/мл, особенно в первые 15 минут инкубации, где эффект ингибирования достигает 80%. С увеличением времени инкубации (от 15 до 90 минут) эффект ингибирования уменьшается. При более длительных периодах инкубации (30, 60 и 90 минут) эффективность ингибирования несколько снижается, особенно в условиях низкой концентрации (0,5 мкмоль/мл).

Полученные данные свидетельствуют о потенциале исследуемого соединения как ингибитора дезаминирования норадреналина, что может быть полезно для дальнейших исследований в области регуляции катехоламинов.

Следует отметить, что дофамин также играет важную роль для поддержания нормальной функции печени, влияя на кровообращение, обмен веществ, детоксикацию и регенерацию клеток печени.

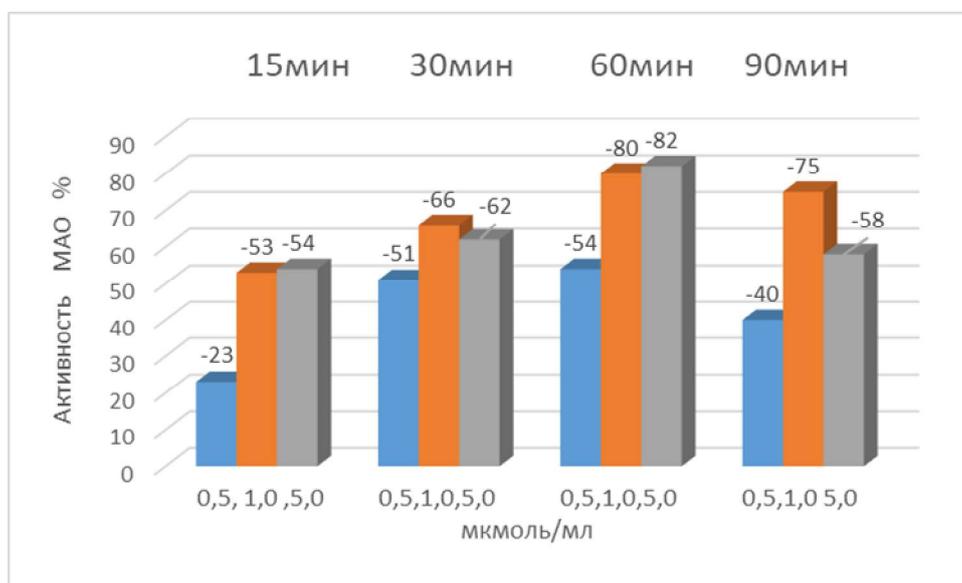


Рис. 4. Влияние исследуемого соединения на дезаминирование дофамина в печени

Из рис. 4 видно, что соединение ингибирует дезаминирование дофамина. При дозе 0,5 мкмоль/мл за 15 мин предварительной инкубации ингибирование составило 38%. Наибольшая антиМАО активность наблюдалась при дозе 0,5 мкмоль/мл через 30 мин предварительной инкубации, достигая 65%, и практически сохранялась на уровне 66% в течение 60 мин. Однако к 90-й мин этот показатель увеличился до 74%. При исследовании дозы 1,0 мкмоль/мл через 15 мин предварительной инкубации результат составил 51%, через 30 мин – 54%, а через 60 мин было зафиксировано 60% антиМАО активности. На 90-й минуте активность составила 69%. Ситуация меняется при дозе 5,0 мкмоль/мл: ингибирование МАО активности через 15 мин составило 76%, через 30 мин – 82%, но к 60-й мин активность оставалась на уровне 82%. Примечательно, что через 90 мин антиМАО активность снизилась до 55%.

Таким образом, дозировка играет ключевую роль в регулировании антиМАО активности и воздействии на нейротрансмиттерные процессы, что важно при разработке препаратов для лечения заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма дофамина и других нейромедиаторов.

Учитывая, что МАО-Б в печени составляет примерно 30% общей активности, было решено исследовать дезаминирование фенилэтиламина в печени в аналогичных условиях. В печени фенилэтиламин подвергается мета-

болизму, в частности, расщепляется с помощью моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б), что играет ключевую роль в регуляции его уровня в организме. Можно предполагать, что нормализация метаболизма фенилэтиламина через поддержку функции печени имеет важное значение для психического здоровья.

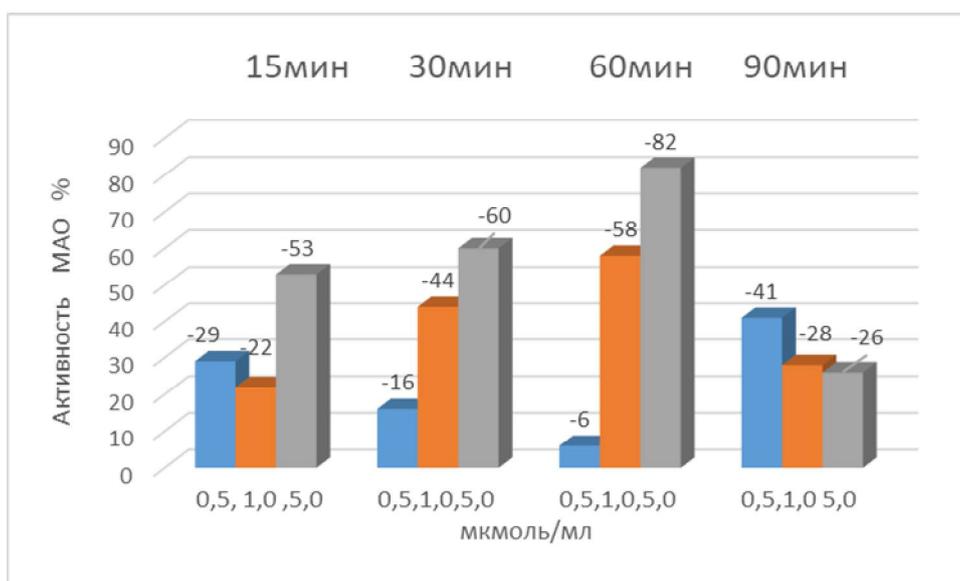


Рис. 5. Влияние исследуемого соединения на дезаминирование фенилэтиламина в печени

Как видно из рис. 5, соединение при 15 мин прединкубации в концентрациях 0,5 и 1,0 мкмоль/мл проявило минимальное антиМАО действие. Активность составила соответственно 29% и 22%. Более высокая активность ингибирования была зарегистрирована при концентрации 0,5 мкмоль/мл после 90 мин прединкубации, что составило 41%, тогда как при 30 и 60 мин она составляла лишь 16% и 6% соответственно. При концентрации 1,0 мкмоль/мл 15 мин прединкубации дали 22% активности, а максимальная активность (58%) была зафиксирована при 60 мин. При 30 минутах прединкубации была зарегистрирована умеренная активность – 44%, а при 90 мин – 28%. При концентрации 5,0 мкмоль/мл и 15 минутах прединкубации активность составила 53%, что указывает на более выраженное ингибирование дезаминирования фенилэтиламина по сравнению с 90 мин (26%). Наиболее выраженное ингибирование дезаминирования фенилэтиламина было зафиксировано при 60 минутах – 62%, что практически не отличается от значения, полученного при 30 минутах в тех же условиях.

Поступила 25.11.25

**2-հիդրօքսի-3-(2-(իզոբուտիլթիո)էթիլ)-4H-պիրիդոլ[1,2-  
a]պիրիմիդին-4-ոնի ազդեցությունը մոնոամինօքսիդազ ֆերմենտի  
նկատմամբ լյարդի ակտիվության կարգավորման ընթացքում**

**Ռ.Գ. Պարոնիկյան, Ա.Ս. Գրիգորյան**

Ներկա աշխատանքում ուսումնասիրվել է 2-հիդրօքսի-3-(2-(իզոբուտիլթիո)էթիլ)-4H-պիրիդոլ[1,2-a]պիրիմիդին-4-ոնի ազդեցությունը կենսածին ամինների (սերոտոնին, նորադրենալին, դոֆամին, ֆենիլէթիլամին) նյութափոխանակության և մոնոամինօքսիդազների (ՄԱՕ) ակտիվության վրա լյարդում: Հայտնի է, որ այդ ամինների բնականոն մակարդակի պահպանումը կարևոր դեր է խաղում հուզական վիճակի կարգավորման մեջ՝ ապահովելով նյարդային ազդակների նախա- և հետսինապտիկ հաղորդման կայունությունը: Ներյոմեդիատորների նվազումը կարող է հանգեցնել հոգեկան խանգարումների զարգացման, ինչպիսիք են դեպրեսիան, վախը, անհանգստությունը, լարվածությունը: Գրական տվյալները վկայում են, որ հակադեպրեսանտների գործողության մեխանիզմներից մեկը հոգեբանական վիճակի կայունացումն է՝ մոնոամինօքսիդազ ֆերմենտի ընկճմամբ:

**The Effect of 2-Hydroxy-3-(2-(isobutylthio)ethyl)-4H-Pyrido[1,2-  
a]Pyrimidin-4-one on Monoamine Oxidase Enzyme Activity During the  
Regulation of Hepatic Activity**

**R.G. Paronikyan, A.S. Grigoryan**

The present work studied the effect of 2-hydroxy-3-(2-(cyclopentylthio)ethyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (1) on the metabolism of biogenic amines (serotonin, norepinephrine, dopamine, phenylethylamine) and its impact on the activity of monoamine oxidases (MAO) in the liver.

It is known that maintaining a normal level of these amines plays a key role in regulating emotional status by ensuring the stability of pre- and postsynaptic nerve impulse transmission. A deficiency of neurotransmitters can lead to the development of affective disorders, such as depression, fear, anxiety, and psychoemotional tension. Literature data indicate that one of the mechanisms of action of antidepressants is the stabilization of mental state through the inhibition of the monoamine oxidase (MAO) enzyme.

**Литература**

1. Горькин В.З. Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака. 1981, М., с. 34.

2. *Куимов А.Н., Жожикаивили А.С., Никифорова А.И. и др.* Влияние экстракта из растущей печени на пролиферацию гепатоцитов (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии*. 2012, т. 17, 4, с. 66-74. ISSN1995-5464
3. *Dhanda S., & Sandhir R. (2015)*. Role of dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in behavioral alterations observed in rodent model of hepatic encephalopathy. *Behavioural Brain Research*, 286, 222–235. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2015.01.042>.
4. *Golubeva Yu.A., Sheptulina A.F., Drapkina O.M.* “The relationship between depression and non-alcoholic fatty liver disease: what is known today” *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*, 2022;11(1): 20-27 DOI: 10.17116/dokgastro 2022 1101120.
5. *Hiroshi Kunugi 1/* Depression and lifestyle: Focusing on nutrition, exercise, and their possible relevance to molecular mechanisms/. *Psychiatry Clin Neurosci.*, 2023 Apr 25;77(8):420–433. doi: 10.1111/pcn.13551.
6. *LAN N. C., ChEN C. H. , Shih J. C.* “Expression of functional human monoamine oxidase A and B cDNAs in mammalian cells “*J. Neurochem.*, 198 May;52(5):1652-4.doi: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb09223.
7. *Lesurtel M., Soll C., Humar B., Clavien P-A. /* Serotonin: a double-edged sword for the liver/ *Surgeon* , 2012 Apr;10(2):107-13. doi: 10.1016/j.surge.2011.11.002. Epub 2011 Nov 27.
8. *Nathan J Kolla, Marco Bortolato /*The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: a tale of mice and men/ *Prog Neurobiol.*, 2020 Jun 20;194:101875. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101875.
9. *Peng Wang, Xiaoxia Gao, Fang Zhao, Yao Gao, Kexin Wang, Jun-Sheng Tian, Zhenyu Li, Xue-Mei Qin.* “Study of the Neurotransmitter Changes Adjusted by Circadian Rhythm in Depression Based on Liver Transcriptomics and Correlation Analysis”. 1 Jun 2021, *Chemical Neuroscience (American Chemical Society (ACS))* Vol. 12, Iss: 12, pp. 2151-2166.
10. *Xiaoqin Huang, Xiaoyun Liu, Yongqiang Yu.* “Depression and Chronic Liver Diseases: Are There Shared Underlying Mechanisms”. *Molecular neuroscience*, 2017 May 8;10:134. doi: 10.3389/fnmol.2017.0013.
11. *Youhei Obata, Mie Kubota-Sakashita, Takaoki Kasahara, Masafumi Mizuno, Takahiro Nemoto, Tadafumi Kato.* Phenethylamine is a substrate of monoamine oxidase B in the paraventricular thalamic nucleus. *Scientific reports*, 2022 Jan 7;12:17. doi: 10.1038/s41598-021-03885-6.
12. *Yunpeng Gua, Wei Zhanga, Yanli Hub, Yutong Chenc, Junping Shi* “Association between nonalcoholic fatty liver disease and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies” *Journal of Affective Disorders*, Vol. 301, 15 March 2022, pp. 8-13.