

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЙРОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АФОБАЗОЛА И ЛАДАСТЕНА НА СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ МОНОАМИНОВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В СТРУКТУРАХ МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРА ДЕКАРБОКСИЛАЗЫ АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ NSD-1015

А. И. Давыдова, П. М. Клодт, В. С. Кудрин, Е. А. Кузнецова, В. Б. Наркевич¹

Проведено нейрохимическое изучение эффектов новых соединений с анксиолитическими свойствами афобазола и ладастена на синтез и метаболизм моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар в условиях действия ингибитора декарбоксилазы ароматических кислот NSD-1015. Снижение содержания ДОФУК в гипоталамусе, а также уровня ГВК в стриатуме крыс при введении афобазола может свидетельствовать об ингибирующем влиянии первого на основной фермент биодegradации ДА моноаминоксидазу А. Афобазол вызывал увеличение содержания предшественника серотонина 5-окситриптофана (5-ОТФ), самого нейромедиатора и его метаболита 5-оксиндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гипоталамусе на 50, 60 и 50 % соответственно, что позволяет предположить, что данный анксиолитик оказывает влияние на фермент синтеза 5-ОТФ триптофангидроксилазу. Ладастен, в отличие от афобазола, увеличивал уровень предшественника дофамина L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) практически во всех исследованных функциональных образованиях мозга, за исключением гиппокампа, что может свидетельствовать о преимущественном влиянии этого вещества на тирозингидроксилазу. Ладастен проявлял селективность в отношении дофаминергической системы, влияя только на параметры метаболизма ДА, в частности, на концентрацию ГВК, увеличивая ее в ПЯ и снижая в гипоталамусе, а также на показатели утилизации ДА, вызывая увеличение соотношения ГВК/ДА в прилежащем ядре и ДОФУК/ДА в гиппокампе.

Ключевые слова: афобазол, ладастен, крысы Вистар, дофамин, серотонин, NSD-1015, структуры мозга, жидкостная хроматография

ВВЕДЕНИЕ

Постоянное возрастание стрессорной нагрузки факторов современной жизни делает проблему эффективной терапии тревожных расстройств весьма актуальной. Основным методом коррекции тревожных расстройств наряду с психотерапией является фармакотерапия анксиолитическими препаратами [6, 11].

Большинство препаратов этой группы, используемых в настоящее время в клинической практике, обладая выраженными противотревожными свойствами, вызывают значительные побочные эффекты — лекарственную зависимость, седативный эффект и миорелаксацию. При несвоевременном прекращении их приема частота рецидива тревожных состояний достигает 40 – 60 %.

В связи с указанным одним из приоритетных направлений психофармакологии является поиск и создание веществ, обладающих высоким анксиолитиче-

ским потенциалом, но не вызывающих побочных эффектов. Среди таких соединений значительный интерес представляет новый препарат афобазол, синтезированный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН. Данное вещество выгодно отличается от классических анксиолитических средств (в том числе, соединений бензодиазепинового ряда) отсутствием нежелательных побочных эффектов [8]. Показано, что афобазол оказывает антидепрессивное действие [13], обладает антимуагненными свойствами, а также положительно влияет на кровоснабжение мозга в условиях ишемии и геморрагического инсульта [7, 12]. Анксиолитическое действие афобазола связывают с его способностью оказывать защитное влияние на ГАМК-рецепторный комплекс в условиях эмоционально-стрессовой реакции [9].

Другим перспективным соединением является ладастен, также синтезированный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова. Помимо анксиолитических свойств, у этого соединения выявлены также психостимулирующий и иммуностимулирующий эффекты [10, 14].

Несмотря на то что фармакологические эффекты афобазола и ладастена достаточно хорошо изучены на

¹ Лаборатория нейрохимической фармакологии НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.
E-mail: narvik@yandex.ru.

поведенческом уровне, нейрохимические механизмы психотропного действия данных соединений, в том числе, взаимодействие с моноаминергическими системами мозга животных, до настоящего времени остаются исследованными недостаточно. Ранее разными коллективами авторов нашего института показано, что ладастен вызывает усиление накопления дофамина (ДА) и его предшественника L-ДОФА в гипоталамусе и стриатуме и активацию тирозингидроксилазы *in vitro* [1]. В то же время, эффекты этого анксиолитика на синтез ДА и серотонина *in vivo* не изучались. В отношении афобазола подобных исследований до настоящего времени также не проводили.

Известно, что 3-оксибензилгидразин (NSD-1015) является ингибитором декарбоксилазы ароматических кислот, препятствуя метаболическому превращению L-3,4- диоксифенилаланина (L-ДОФА) в ДА и 5-окситриптофана (5-ОТФ) в 5-ОТ, соответственно, что ведет к прерыванию синтеза ДА и 5-ОТ и, следовательно, к прекращению их поступления во внутриклеточный пул. Данная модель, широко используемая для скрининга фармакологических соединений с потенциальной психотропной активностью, позволяет оценить эффекты последних на ферментативное звено синтеза моноаминов, в частности, тирозин-(ТГ) и триптофан-гидроксилазы (ТрГ), осуществляющих синтез, соответственно, L-ДОФА из тирозина и 5-ОТФ из триптофана [15].

В связи с этим целью данной работы являлось изучение эффектов афобазола и ладастена на синтез и метаболизм моноаминов в структурах мозга (фронтальная кора, гипоталамус, прилежащее ядро, стриатум, гиппокамп) крыс Вистар с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) в условиях блокады декарбоксилазы ароматических кислот с помощью NSD-1015.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах были использованы крысы-самцы линии Вистар массой 200 – 230 г (питомник РАМН “Белые столбы”), содержащиеся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму.

Афобазол (5 мг/кг) и ладастен (100 мг/кг, оба соединения НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН) вводили внутривентриально в виде суспензии в 0,9 % растворе NaCl после предварительного растирания с несколькими каплями твин-80. Ингибитор декарбоксилазы ароматических кислот NSD-1015 (3-оксибензилгидразин, “Sigma”) в дозе 100 мг/кг растворяли в 0,9 % NaCl и вводили внутривентриально. Контрольным животным вводили 0,9 % раствор NaCl с твин-80.

Декапитацию животных осуществляли через 1 ч после инъекции афобазола или ладастена и через 30 мин после инъекции NSD-1015. Структуры мозга (фронтальная кора (ФК), гипоталамус, прилежащее ядро (ПЯ), стриатум, гиппокамп) извлекали на льду, замораживали в жидком азоте и взвешивали. Перед экспериментами по определению содержания нейротрансмиттеров пробы размельчали в ручном гомогенизаторе (тефлон-стекло) в 20 объемах 0,1 н. HClO₄ с добавлением диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10 000 g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, “West Lafayette”, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C₁₈, 100 × 4 мм, 3,3 мкм) (Dr. Maisch, Германия) [5]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлено содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар контрольной группы (0,9 % NaCl). В дальнейших экспериментах величина этих параметров была принята за 100 %. При изучении эффектов афобазола на фоне введения NSD на уровень моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга крыс показано, что наибольшие изменения указанных параметров происходят в гипоталамусе, прилежащем ядре и стриатуме (табл. 2). Так, в гипоталамусе отмечалось незначительное, но достоверное увеличение содержания предшественника ДА L-ДОФА. В то же время наблюда-

Таблица 1. Содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар в контрольной группе (M ± S. E. M.)

ДОФА	НА	ДА	ДОФУК	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА	5-ОТФ	5-ОТ	5-ОИУК	5-ОИУК/ 5-ОТ
<i>Фронтальная кора</i>										
1,539 ± 0,046	3,24 ± 0,112	0,207 ± 0,035	0,055 ± 0,003	0,498 ± 0,05	0,04 ± 0,002	0,348 ± 0,038	1,287 ± 0,083	3,727 ± 0,114	0,896 ± 0,05	0,241 ± 0,014
<i>Гипоталамус</i>										
3,294 ± 0,304	3,142 ± 0,147	11,858 ± 0,359	0,103 ± 0,019	0,363 ± 0,048	0,039 ± 0,008	0,133 ± 0,019	2,783 ± 0,153	4,853 ± 0,199	1,614 ± 0,048	0,337 ± 0,019
<i>Прилежащее ядро</i>										
6,105 ± 0,245	4,056 ± 0,206	19,232 ± 0,885	0,617 ± 0,088	0,397 ± 0,046	0,489 ± 0,082	0,315 ± 0,004	1,298 ± 0,078	2,246 ± 0,058	0,86 ± 0,043	0,381 ± 0,011
<i>Стриатум</i>										
11,088 ± 0,934	1,917 ± 0,099	48,59 ± 3,066	0,809 ± 0,045	1,384 ± 0,156	0,578 ± 0,028	1,039 ± 0,116	1,376 ± 0,13	2,563 ± 0,127	1,998 ± 0,087	0,782 ± 0,012
<i>Гиппокамп</i>										
1,123 ± 0,043	3,179 ± 0,215	2,055 ± 0,016	0,118 ± 0,025	0,144 ± 0,034	2,409 ± 0,501	2,757 ± 0,634	0,061 ± 0,01	2,028 ± 0,102	1,353 ± 0,117	0,667 ± 0,041

лось значительное снижение уровня метаболита ДА диоксифенилукусусной кислоты (ДОФУК) до 24 % и величины комплексного показателя ДОФУК/ДА, характеризующего скорость кругооборота, до 28 % по сравнению с контролем соответственно. С другой стороны, содержание другого метаболита ДА — гомованилиновой кислоты (ГВК) возросло примерно на 50 %. Сходным образом концентрации предшественника серотонина 5-окситриптофана (5-ОТФ), а также самого нейромедиатора и его метаболита 5-оксииндолукусусной кислоты (5-ОИУК) увеличивались в гипоталамусе на 50, 60 и 50 % соответственно.

В ПЯ наблюдалось незначительное увеличение содержания L-ДОФА, ДА и ГВК, тогда как уровень ДОФУК и величина показателя ДОФУК/ДА существенно снижались (на 53 и 65 % соответственно). Концентрации 5-ОТФ и 5-ОТ возрастали приблизительно на 30 и 20 % соответственно.

В стриатуме введение афобазола приводило к достоверному повышению уровня норадреналина (НА) до 145 %, тогда как содержание ДОФУК и ГВК уменьшалось в равной степени (примерно на 50 %). Сходным образом снижался и показатель утилизации ГВК/ДА до 54 % по сравнению с контролем. Наблюдалось статистически значимое повышение уровня

5-ОТ до 121 %, тогда как индекс 5-ОИУК/5-ОТ снижался до 82 %.

Афобазол не оказывал какого-либо статистически значимого влияния на содержание нейротрансмиттеров во фронтальной коре и гиппокампе, за исключением незначительного повышения концентрации 5-ОТФ в последней структуре.

Ладастен в меньшей степени, чем афобазол, влиял на нейрохимический профиль мозга крыс. Содержание НА, ДА и ДОФУК не изменялось ни в одной из изученных структур. Отмечалось умеренное увеличение уровня L-ДОФА, происходившее практически во всех функциональных образованиях мозга, исследованных нами, за исключением гиппокампа. Интересно отметить, что содержание ГВК в разных структурах изменялось в противоположном направлении — в ПЯ оно возрастало на 45 %, тогда как в гипоталамусе уровень этого метаболита ДА снижался примерно в такой же степени (до 52%). Сходным образом и в той же пропорции происходили изменения показателя утилизации ГВК/ДА — в ПЯ он возрастал до 148 % по сравнению с контролем, при этом в гипоталамусе наблюдалось уменьшение этого параметра на 40 %. Другой показатель метаболизма ДА — соотношение ДОФУК/ДА существенно (более чем в 2,5 раза) возрастало в гиппокампе, тогда как в других исследованных

Таблица 2. Влияние афобазола и ладастена на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс Вистар

Вещества	ДОФА	НА	ДА	ДОФУК	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА	5-ОТФ	5-ОТ	5-ОИУК	5-ОИУК/ 5-ОТ
<i>Фронтальная кора</i>											
NSD + физиологический раствор	100,0 ± 3,0	100,0 ± 3,44	100,0 ± 17,01	100,0 ± 6,03	100,0 ± 9,99	100,0 ± 4,87	100,0 ± 10,8	100,0 ± 6,43	100,0 ± 3,05	100,0 ± 5,6	100,0 ± 5,71
NSD + афобазол	96,02 ± 6,84	95,39 ± 3,92	71,26 ± 8,83	105,89 ± 19,32	83,29 ± 23,49	150,8 ± 31,76	117,62 ± 0,04	107,14 ± 6,61	101,0 ± 4,61	86,43 ± 5,68	86,43 ± 5,68
NSD + ладастен	130,49 ± 5,33*	100,17 ± 2,65	76,51 ± 12,81	125,25 ± 10,59	72,84 ± 11,54	111,26 ± 10,73	76,49 ± 14,46	109,84 ± 5,57	100,8 ± 5,12	90,78 ± 6,92	89,85 ± 5,06
<i>Гипоталамус</i>											
NSD + физиологический раствор	100,0 ± 4,69	100,0 ± 3,03	100,0 ± 4,59	100,0 ± 17,98	100,0 ± 13,19	100,0 ± 21,29	100,0 ± 14,33	100,0 ± 5,51	100,0 ± 4,11	100,0 ± 2,98	100,0 ± 5,69
NSD + афобазол	93,88 ± 4,46	94,04 ± 6,04	82,02 ± 6,34	27,95 ± 6,93*	94,79 ± 20,64	28,78 ± 8,06*	125,39 ± 28,33	149,51 ± 12,32*	159,67 ± 13,76*	146,98 ± 16,5*	81,49 ± 4,34*
NSD + ладастен	115,56 ± 5,78*	94,99 ± 3,12	88,64 ± 10,47	79,04 ± 10,59	55,32 ± 5,54*	78,82 ± 11,77	59,43 ± 6,7*	93,08 ± 3,91	92,03 ± 5,02	91,48 ± 4,27	98,45 ± 2,32
<i>Прилежащее ядро</i>											
NSD + физиологический раствор	100,0 ± 4,01	100,0 ± 5,08	100,0 ± 4,6	100,0 ± 14,26	100,0 ± 11,46	100,0 ± 16,83	100,0 ± 12,56	100,0 ± 6,02	100,0 ± 2,56	100,0 ± 5,0	100,0 ± 2,85
NSD + афобазол	129,53 ± 9,1*	103,33 ± 18,6	124,23 ± 5,47*	46,85 ± 7,59*	145,64 ± 9,7*	34,31 ± 5,85*	147,76 ± 18,08*	132,2 ± 6,39*	121,7 ± 5,66*	103,73 ± 4,0	87,07 ± 6,54
NSD + ладастен	126,5 ± 6,07*	100,98 ± 8,3	93,83 ± 2,36	90,56 ± 10,8	145,64 ± 9,7*	86,25 ± 6,2	147,76 ± 18,08*	100,45 ± 7,01	94,71 ± 4,78	101,0 ± 8,51	106,1 ± 4,81
<i>Стриатум</i>											
NSD + физиологический раствор	100,0 ± 8,42	100,0 ± 5,15	100,0 ± 6,73	100,0 ± 5,53	100,0 ± 11,3	100,0 ± 4,86	100,0 ± 11,2	100,0 ± 9,48	100,0 ± 4,94	100,0 ± 4,37	100,0 ± 1,57
NSD + афобазол	100,46 ± 4,64	144,51 ± 15,53*	99,04 ± 4,98	49,34 ± 6,39*	52,83 ± 6,12*	44,15 ± 3,61*	53,78 ± 6,237*	115,9 ± 6,04	125,04 ± 6,56*	106,63 ± 10,73	82,79 ± 5,38*
NSD + ладастен	122,32 ± 3,34*	114,37 ± 6,48	99,86 ± 2,6	89,43 ± 2,99	125,37 ± 12,87	89,78 ± 6,00	114,09 ± 17,6	100,0 ± 6,51	112,56 ± 8,27	97,5 ± 4,64	94,0 ± 4,32
<i>Гиппокамп</i>											
NSD + физиологический раствор	100,0 ± 3,83	100,0 ± 6,76	100,0 ± 17,02	100,0 ± 21,37	100,0 ± 23,6	100,0 ± 20,81	100,0 ± 23,0	100,0 ± 7,61	100,0 ± 5,05	100,0 ± 8,64	100,0 ± 6,19
NSD + афобазол	116,52 ± 24,4	104,8 ± 5,6	115,4 ± 5,83	92,86 ± 17,0	106,58 ± 25,99	124,32 ± 30,78	93,92 ± 26,15	115,4 ± 5,83*	107,99 ± 1,95	101,56 ± 3,57	91,72 ± 3,41
NSD + ладастен	102,35 ± 7,77	94,0 ± 5,42	39,23 ± 12,19	95,68 ± 5,68	76,81 ± 8,14	268,87 ± 57,1*	164,0 ± 37,0	39,23 ± 12,18*	80,02 ± 3,51*	73,2 ± 4,56*	91,71 ± 4,09

Примечание. Данные представлены в процентах по отношению к контролю; * — различия достоверны по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (t -критерий Стьюдента).

структурах изменений этого показателя отмечено не было. В том же функциональном образовании мозга регистрировали достоверное уменьшение величины параметров серотонинергической нейротрансдачи — уровня предшественника серотонина 5-ОТФ (на 60 %), самого 5-ОТ (на 20 %) и метаболита 5-ОИУК (на 25 %). Индекс 5-ОИУК/5-ОТ не изменялся ни в одной из изученных структур мозга.

При обсуждении полученных результатов следует отметить скудость исследований, посвященных данной проблеме, что значительно затрудняет дискуссию. Практически все исследования в этой области были выполнены в НИИ фармакологии РАМН, в том числе, нашим коллективом. Так, наблюдавшееся нами снижение содержания ДОФУК в гипоталамусе крыс при введении афобазола на фоне NSD-1015 соответствует аналогичному эффекту, отмечавшемуся нами при изучении влияния этого анксиолитика в той же структуре у мышей линий BALB/C и C57BL/6 [3]. В обеих сериях экспериментов регистрировали также снижение величины показателя ДОФУК/ДА в гипоталамусе. Односторонние изменения уровня ГВК, снижавшегося после введения афобазола, наблюдались нами в стриатуме как крыс Вистар, так и мышей линии BALB/C. Сходным образом изменялась концентрация ДОФУК, а также величина обоих показателей утилизации ДА в стриатуме как в нашем последнем эксперименте, так и в опытах по изучению уровня моноаминов у мышей с различным фенотипом поведения. В последнем случае указанное снижение отмечалось у мышей обеих изучавшихся линий. Данные наших исследований согласуются с полученными в последнее время фактами, говорящими об ингибирующем влиянии афобазола на основной фермент биodeградации моноаминов моноаминоксидазу А (МАО А) [13]. Более того, наши результаты позволяют высказать предположение о том, что афобазол по-разному модулирует активность различных изоформ МАО, поскольку известно, что за деградацию ДА отвечает МАО В, тогда как МАО А осуществляет утилизацию как 5-ОТ, так и ДА.

Результаты наших экспериментов свидетельствуют о существенном влиянии, которое оказывает афобазол на параметры серотонинергической нейротрансдачи. При этом, если увеличение содержания предшественника серотонина — 5-ОТФ могло являться результатом преимущественного стимулирующего влияния на фермент синтеза 5-ОТФ триптофангидроксилазу, то значительное возрастание уровня 5-ОТ и 5-ОИУК практически во всех изученных нами структурах (за исключением ФК) может объясняться специфическим действием афобазола на пресинаптические окончания.

По полученным нами данным, ладастен проявлял селективность в отношении дофаминергической системы, влияя на параметры метаболизма ДА, в частности, содержание ГВК и индексы утилизации ДА. Повышение уровня ГВК в ПЯ, по-видимому, свидетель-

ствует об усилении процессов метаболизма высвободившегося в синаптическую щель ДА, что характерно для эффектов производных адамантана [16]. Ладастен, в отличие от афобазола, увеличивал уровень предшественника дофамина L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) практически во всех исследованных нами функциональных образованиях мозга, за исключением гиппокампа, что может свидетельствовать о преимущественном влиянии этого вещества на тирозингидроксилазу.

Наблюдавшееся нами снижение показателей серотонинергической передачи в гиппокампе, структуре, играющей ключевую роль в реализации эмоциональных проявлений тревожных реакций, согласуется с данными, полученными нами ранее в экспериментах по изучению эффектов ладастена (бромантана) на содержание моноаминов в структурах мозга у интактных крыс [2]. Следует отметить, что, согласно данным, полученным методом внутримозгового диализа дорсального стриатума крыс, наиболее высокое содержание ДА и его метаболитов в диализатах отмечалось через 5 ч после введения ладастена [4].

В целом, результаты наших экспериментов по изучению эффектов афобазола и ладастена на синтез и метаболизм моноаминов в структурах мозга крыс Вистар в условиях действия ингибитора декарбоксилазы ароматических кислот NSD-1015 позволяют говорить о вовлеченности в эффекты указанных анксиолитиков нейротрансмиттерных систем мозга, в первую очередь, дофамин- и серотонинергических.

ВЫВОДЫ

1. Афобазол снижает содержание ДОФУК в гипоталамусе, а также уровень ГВК в стриатуме крыс, что может свидетельствовать об ингибирующем влиянии первого на основной фермент биodeградации ДА моноаминоксидазу А.

2. Афобазол вызывает увеличение содержания предшественника серотонина 5-окситриптофана (5-ОТФ), самого нейромедиатора и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гипоталамусе на 50, 60 и 50 % соответственно.

3. Ладастен, в отличие от афобазола, увеличивает уровень предшественника дофамина L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) во всех исследованных функциональных образованиях мозга, за исключением гиппокампа.

4. Ладастен проявляет селективность в отношении дофаминергической системы, влияя только на параметры метаболизма ДА, в частности, на концентрацию ГВК, увеличивая ее в ПЯ и снижая в гипоталамусе, а также на показатели утилизации ДА, вызывая увеличение соотношения ГВК/ДА в прилежащем ядре и ДОФУК/ДА в гиппокампе.

Работа поддержана грантом РФФИ № 07-04-00257а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. В. Вахитова, Р. С. Ямиданов, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(4), 7 – 11 (2004).
2. Т. В. Грехова, Р. Р. Гайнетдинов, Т. Д. Сотникова и др., *Бюл. экпер. биол.*, **119**(3), 302 – 304 (1995).
3. В. С. Кудрин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(5), 7 – 10 (2006).
4. В. С. Кудрин, С. А. Сергеева, Л. М. Красных и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(4), 8 – 11 (1995).
5. И. И. Мирошниченко, В. С. Кудрин, Раевский К. С., *Фармакол. и токсикол.*, **51**(2), 26 – 29 (1988).
6. С. Н. Мосолов, *Клиническое применение современных антидепрессантов*, СПб., (1995).
7. Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков, Д. В. Чумаков и др., *Эксп. и клин. фармакол.*, **64**(2), 15 – 19 (2001).
8. Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков, Д. В. Чумаков, Л. Э. Маметова, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **105**(4), 35 – 40 (2005).
9. А. Б. Смудевич, А. В. Андрущенко, Д. В. Романов, *Русский мед. ж.*, **14**(9), 725 – 729 (2006).
10. С. Б. Середенин, Б. А. Бадьштгов, Г. Г. Незнамов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(1), 3 – 12 (2001).
11. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Ю. А. Незнамов и др., *Вестник РАМН*, (11), 3 – 9 (1998).
12. С. Б. Середенин, В. А. Крайнева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 24 – 26 (2009).
13. С. Б. Середенин, Г. М. Молодавкин, М. В. Воронин, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 3 – 11 (2009).
14. М. А. Яркова, М. В. Воронин, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(3), 3 – 7 (2005).
15. A. Carlsson, J. N. Davis, W. Kehr, et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **275**, 153 – 168 (1972).
16. M. K. Menon, C. A. Vivonia, and V. G. Haddox, *Psychopharmacol. (Berlin)*, **82**, 89 – 92 (1984).

Поступила 08.08.09

NEUROCHEMICAL STUDY OF EFFECTS OF THE NEW ANXIOLYTIC DRUGS AFOBAZOLE AND LADASTEN ON THE SYNTHESIS AND METABOLISM OF MONOAMINES AND THEIR METABOLITES IN BRAIN STRUCTURES OF WISTAR RAT ON THE MODEL OF MONOAMINE SYNTHESIS BLOCKADE INDUCED BY NSD-1015 – AROMATIC AMINO ACID DECARBOXYLASE INHIBITORY

A. I. Davydova, P. M. Klodt, V. S. Kudrin, E. A. Kuznetsova, and V. B. Narkevich

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315, Russia

Results of a neurochemical study of the effects of the new anxiolytic drugs afobazole and ladasten on the synthesis and metabolism of monoamines and their metabolites determined by HPLC on the model of monoamine synthesis blockade induced by NSD-1015 (aromatic L-amino acid decarboxylase) in the brain structures of Wistar rats are reported. A decrease in the levels of DOPAC in hypothalamus and HVA in striatum after afobazole injection may be evidence of an inhibitory action of this drug on the activity of monoamine oxidase (MAO-A), which is the main enzyme involved in dopamine biodegradation. Afobazole was also found to increase the content of serotonin (5-HT) as well as its precursor (5-OTP) and its main metabolite (5-HIAA) in hypothalamus by up to 50, 60 and 50%, respectively, which confirms a hypothesis that this anxiolytic drug can modulate the activity of tryptophan hydroxylase (5-OTP synthesis enzyme). In contrast to afobazole, ladasten demonstrated the ability to increase the level of L-DOPA (a dopamine precursor) in virtually all functional structures of the brain (except for hippocamp), which may support the hypothesis suggestion concerning a predominant action of this drug on the activity of tyrosine hydroxylase. Ladasten exhibited selectivity with respect to the dopaminergic system and affected only parameters of the dopamine metabolism, in particular, by increasing the HVA content in nucleus accumbens and decreasing it in the hypothalamus. The drug also affected the dopamine turnover parameters, producing an increase in both HVA/dopamine ratio in nucleus accumbens and DOPAC/dopamine ratio in hippocamp.

Key words: Afobazole, ladasten, Wistar rats, dopamine, serotonin (5-HT), NSD-1015, brain structures, liquid chromatography