

НОВЫЕ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А. С. ОГАНЕСЯН

Гистамин является нормальной составной частью животных тканей. Он образуется в организме из гистидина путем декарбоксилирования под действием фермента гистидин-декарбоксилазы.

В организме гистидин частично превращается в гистамин, а другая часть под действием гистидазы, вернее комплексного фермента Паршина (1), в печени животного организма постепенно разрушается с образованием аммиака и глютаминовой кислоты.

В животном организме образовавшийся гистамин отчасти разрушается соответствующим ферментом-гистаминазой (которой богаты слизистая оболочка тонкого кишечника и почечная ткань животного), большая часть связывается с белками и аминокислотами в тканях организма, а незначительное количество его остается свободным, в активном состоянии и циркулирует во внутренних жидкостях организма, проявляя свое физиологическое действие.

Гистамин, как известно, участвует в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, деятельности гладких мышц, в повышении проницаемости сосудов (особенно капилляров), в механизме восприятия боли и фагоцитоза, в иммуно-химических процессах (анафилактиксия, аллергия и т. д.), в функции вегетативной нервной системы и других процессах, происходящих в организме.

Вместе с другими активными продуктами (ацетилхолин, адреналин), гистамин участвует в жизненно-важных процессах, обуславливающих целостное существование организма. Эти активные вещества, являясь метаболитами, образуются под влиянием нервной системы и свое действие проявляют главным образом через нее как рефлекторным, так и гуморальным путем.

Известно, что при сильном возбуждении нервной системы у людей могут появляться такие заболевания, в этиологии которых вместе с другими факторами важную роль играет гистамин (Urticaria, экзема и др.).

Такие заболевания как анафилактический шок, эклампсия и другие токсикозы беременности, бронхиальная астма, разные аллергонические болезни кожи—экзема, prurigo, pruritis и др., связываются с нарушением метаболизма гистамина. Мы не склонны этиологию этих заболеваний связывать только с гистамином, потому что животный организм из себя представляет очень сложное существо, в котором одновременно происходят разнообразные процессы, где

участвуют не только гистамин, но и другие активные продукты обмена веществ. С этой точки зрения появление патологического состояния организма есть результат одновременного действия многих факторов, в том числе и нервного фактора.

Это видно и из того, что не всегда, будучи высоко активным *in vitro*, антигистаминный препарат проявляет подобную активность и в организме. Кроме того, картина искусственно вызванного патологического состояния гистамином отличается от картины тех заболеваний, в этиологии которых основную роль приписывают гистамину.

Но интересно отметить, что при вышеуказанных заболеваниях нейтрализация действия гистамина дает хороший терапевтический эффект, что говорит о том, что в этиопатогенезе указанных заболеваний гистамин занимает, наряду с другими факторами, не последнее место.

В связи с этим за границей были предложены различные антигистаминные препараты для лечения вышеуказанных заболеваний, под названиями F—929, F—1571, антерган, неоантерган, антистин, неогетрамин, бенадрил, пирибензамин и т. д.

Эти препараты наряду с терапевтическим действием не лишены токсичности, что и часто является причиной прекращения их применения в медицинской практике.

У нас, в Советском Союзе, Балаховский (2, 3) в качестве антигистаминных препаратов предложил витамин А, каротины, цитраль, β -ионы и др., производство которых не выходит за пределы лабораторий и их почти не применяют при лечении вышеуказанных заболеваний.

Имея в виду вышеуказанное, а также отсутствие антигистаминных препаратов в нашей действительности, мы задались целью исследовать антигистаминное действие некоторых новых синтетических препаратов, которые по своему строению представляли интерес в этом отношении и имели сходство с известными антигистаминными препаратами.

Они представляли пиридрил-амиды и эфиры аминоспиртов бензойной и уксусной кислот, их циклических и алифатических производных, структурные формулы которых приводятся в табл. 1.

Эти препараты были синтезированы в лаборатории фармацевтической химии и в Химическом институте АН Арм. ССР под руководством Миджояна. Кроме этих препаратов нами были поставлены опыты с цитралем, для сравнения его антигистаминного действия с подобным действием новых синтетических препаратов.

Исследования проводились в направлении выявления антигистаминного свойства препаратов на изолированной петле тонкой кишки морской свинки, действия препаратов, имеющих антигистаминное свойство, на гистаминазу и в направлении выявления действия найденных антигистаминных препаратов на гистаминное отравление у морских свинок.

1. Выявление антигистаминного свойства препаратов на изолированной петле тонкой кишки морской свинки

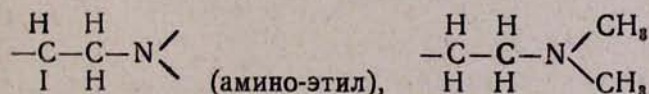
Было исследовано действие 41 препарата на изолированной петле тонкой кишки морской свинки. Опыты ставились следующим образом: ударом в голову умерщвлялась морская свинка, вскрывалась брюшная полость, и осторожно, не травмируя кишечника, вырезалась петля тонкой кишки на границе перехода ее в слепую, длиной в 1,5–2 см. и устанавливалась в соответствующей камере в растворе Тирода, при $T-38^{\circ}\text{C}$. Раствор аэрировался газовой смесью, состоящей из кислорода (95%) и углекислого газа (5%). Показателем активности изучаемых препаратов служила амплитуда сокращения изолированной кишки. Кишка оставлялась спокойно в течение 30 мин. для приспособления к новой среде, после чего в камере добавлялся 1γ гистамина для получения контрольного сокращения (которое в табл. 1 обозначено—100%). Затем кишечная петля промывалась и в камеру, где находилась кишка, вносилось определенное количество испытуемого препарата и спустя 30 сек. добавлялся 1λ гистамина. Полученное сокращение кишки записывалось рядом с контрольным сокращением. Если препарат обладал антигистаминным свойством, то гистаминное сокращение кишечной петли подавлялось, а если препарат не обладал таким свойством, то сокращение кишки не изменялось или же подавлялось незначительно. Все данные, приведенные в табл. 1, выражены в процентах по сравнению с контрольным сокращением. Если препарат проявлял антигистаминное свойство, устанавливалось его количество, необходимое для полного угнетения сокращения кишки.

Как видно из табл. 1, антигистаминное свойство проявили препараты №№ 33, 33а, 34, 36а, 36в, 115, 123, 227, 233, 265, 266, 267, 270, 271, 278, 297, 298, 299, 314, а также скатол, индол и крезол.

Среди них высокую активность проявили препараты №№ 314, 297, 278, 270, 267, 233 и скатол. Как видно из этих опытов, кадаверин проявлял гистаминоподобное действие, т. е. под действием кадаверина кишечная петля сокращалась.

Остальные препараты—№№ 63, 36, 37, 38, 39, 107а, 107н, 112, 143, 136, 137, 138, 139, 217, 218, 222, 221 и 219, или не проявили антигистаминное свойство, или же проявили в незначительной степени.

Сравнивая полученные данные и структурные формулы изученных препаратов, можно прийти к заключению, что для антигистаминного действия особенно важны—



(диаметил-амино-этил) и —CH₂— (бензил) группы.

№	Название препаратов	Сокращение кишки, выра- женное в % ^{0,0}
1	2	3
	Гистамин (Hi) I ₇	100
1	Препарат № 123-м/320-0 25, см ³ + Hi I ₇	83,3
2	№ 123-м/320-1 " "	22,2
3	№ 123-м/320-2 " "	0
4	№ 63-м/320-1 " "	33,3
5	№ 63-м/320-4 " "	83,3
6	№ 63-м/320-8 " "	72,2
7	№ 63-м/320-8 + Hi 11	122,2
8	№ 36-м/320-2 " "	78,2
9	№ 36-м/320-4 " "	56,5
10	№ 37-м/320-2 " "	78
11	№ 37-м/320-4 " "	52
12	№ 38-м/320-2 " "	82,6
13	№ 38-м/320-4 " "	56,5
14	№ 39-м/320-2 " "	87
15	№ 39-м/320-4 " "	65,2
16	№ 107а-м/320-1,5 " "	82,6
17	№ 107а-м/320-3 " "	73
18	№ 107н-м/320-1,5 " "	73
19	№ 107н-м/320-3 " "	67,4
20	№ 112-м/320-1,5 " "	76
21	№ 112-м/320-3 " "	54
22	№ 33-м/80-0,25 " "	26,4
23	№ 33-м/80-0,5 " "	0
24	№ 33а-м/80-0,25 " "	32,6
25	№ 33а-м/80-0,5 " "	0
26	№ 34-м/80-0,25 " "	28,2
27	№ 34-м/80-0,5 " "	0
28	№ 36а-м/80-0,5 " "	37
29	№ 36а-м/80-0,75 " "	0
30	№ 36в-м/80-0,5 " "	32,3
31	№ 36в-м/80-1 " "	0
32	Ацетилхолин (Ach) I ₇	100
33	Препарат № 123-м/320-2 см ³ + Ach I ₇	33,3
34	№ 123-м/320-4 " + Ach I ₇	0
35	Хлористый барий 2 мг	100
36	Препарат № 123-м/320-1,5 см ³ + BaCl ₂ 2 мг	22,2
37	№ 123-м/320-3 " + BaCl ₂ 2 мг	0
38	№ 33-м/80-0,5 " + Ach I ₇	13
39		

1	2	3
40	Препарат № 33-м/80-0,75 см ³ + AchIγ	0
41	" № 33-м/80-0,25 " + BaCl ₂ 2 м ₂	25
42	" № 33-м/80-0,5 " + BaCl ₂ 2 м ₂	0
43	" № 34-м/80-0,75 " + AchIγ	0
44	" № 34-м/80-0,75 " + BaCl ₂ 2 м ₂	0
45	" № 36а-м/80-0,25 " + AchIγ	40
46	" № 36а-м/80-0,5 " + AchIγ	0
47	" № 36а-м/80-0,25 " + BaCl ₂ 2 м ₂	0
48	" № 115-м/320-1,5 " + Hi Iγ	56
49	" № 115-м/320-2 " + Hi Iγ	0
50	" № 143-м/320-1 " + Ht Iγ	86
51	" № 143-м/320-3 " "	70
52	" № 143-м/320-4 " "	50
53	" № 115-м/320-2,5 " + Ach Iγ	40
54	" № 115-м/320-4 " "	0
55	" № 115-м/320-2,5 " + BaCl ₂ 2 м ₂	35
56	" № 115-м/320-4 " + BaCl 2 м ₂	0
57	" № 136-м/20-1 " + HiIγ	88,5
58	" № 136-м/20-3 " "	80
59	" № 137-м/20-1 " "	65,7
60	" № 137-м/20-3 " "	51,4
61	" № 138-м/20-1 " "	74
62	" № 138-м/20-3 " "	62,8
63	" № 139-м/20-1 " "	77
64	" № 139-м/20-3 " "	65,7
65	" № 218-м/320-0,25 " "	100
66	" № 218-м/320-3 " "	83
67	" № 218-м/320-5 " "	44
68	" № 221-м/320-2 " "	100
69	" № 221-м/320-5 " "	73
70	" № 222-м/320-1 " "	100
71	" № 222-м/320-5 " "	92,2
72	" № 217-м/320-0,25 " "	87,5
73	" № 217-м/320-1 " "	62,5
74	" № 217-м/320-2 " "	37,5
75	" № 219-м/320-0,25 " "	76,4
76	" № 219-м/320-2 " "	61,8
77	" № 219-м/320-4 " "	55,8
78	" № 219-м/320-6 " "	55
79	" № 233-м/320-0,25 " "	0
80	" № 267-м/320-0,25 " "	0
81	" № 233-м/320-1 " + Ach Iγ	96
82	" № 233-м/320-2 " "	95

1	2	3
83	Препарат № 233—м/320—3 с.м ³ + Achlγ	80
84	" № 233—м/320—5 " + Achlγ	70
85	" № 227—м/320—0,5 " + Hilγ	27
86	" № 227—м/320—1 " "	0
87	" № 265—м/320—0,5 " "	19
88	" № 265—м/320—1 " "	0
89	" № 266—м/320—0,25 " "	22,4
90	" № 266—м/320—0,5 " "	0
91	" № 270—м/320—0,25 " "	0
92	" № 271—м/320—0,25 " "	27,6
93	" № 271—м/320—0,5 " "	0
94	" № 278—м/320—0,25 " "	0
95	" № 297—м/320—0,25 " "	0
96	" № 298—м/320—0,25 " "	15,5
97	" № 298—м/320—0,5 " "	0
98	" № 299—м/320—0,5 " "	62
99	" № 299—м/320—1 " "	62
100	" № 299—м/320—1,5 " "	0
101	" № 314—м/640—0,1 " "	0
102	" № 314—м/640—0,25 " + Achlγ	77,7
103	" № 314—м/640—0,5 " "	37,7
104	" № 314—м/640—1 " "	0
105	" № 270—м/320—0,25 " "	0
106	" № 271—м/320—0,25 " "	0
107	" № 278—м/320—0,25 " "	0
108	Скатол м/320—0,5 " + Hilγ	17,4
109	" м/320—1 " "	0
110	Индол м/80—0,5 " "	60,8
111	" м/80—1,5 " "	13
112	" м/80—2,5 " "	0
113	Крезол м/20—0,5 " "	18,4
114	" м/20—1 " "	0
115	Скатол м/20—1 " + Achlγ	65
116	" м/20—2,5 " "	0
117	" м/20—2,5 " + BaCl ₂ 2 мг	19
118	" м/20—4 " 2 мг	0
119	Индол м/80—2,5 " + Achlγ	77,7
120	" м/80—4 " "	27,5
121	" м/80—5 " "	0
122	Крезол м/20—0,25 " "	78,2
123	" м/20—0,5 " "	0
124	" м/20—1 " + BaCl ₂ 2 мг	28
125	" м/20—1,5 " 2 мг	0

1	2	3
№ 126	Цитраль 0,12 мг +Hilγ	80
№ 127	" 0,5 мг "	76
№ 128	" 1 мг "	72
№ 129	" 1,5 мг "	48
№ 130	" 3 мг "	0
№ 131	" 1 мг +Ach1γ	26
№ 132	" 2 мг "	21,5
№ 133	" 4 мг "	12
№ 134	" 5 мг "	3
№ 135	" 6 мг "	0
№ 136	Кадаверин солянокислый (PH=7,2)—м/20—0,5 см ³	34,3
№ 137	Препарат № 270—м/320—0,25 см ³ + кадаверин соляно- кислый —м/20—0,5 см ³	0

Кроме того, имеет значение и характер тех соединений, в которых находятся эти группы. Как показывают наши данные, в этом отношении имеют важное значение циклические соединения. Это подтверждается при сравнении данных, полученных от испытания препаратов №№ 33, 34, 36а, с одной стороны, и №№ 136, 137, 138, 139, с другой.

Данные о сравнительной антигистаминной активности исследованных нами препаратов приведены в сводной таблице 3, где указывается количество препаратов в гаммах Per ml для нейтрализации влияния гистамина—0,05 γ Per ml.

Как видно из таблицы, самую высокую активность проявил препарат № 314, который в количестве 3,7γ Per ml полностью нейтрализовал влияние гистамина—0,05γ Per ml. В этой таблице приведены также результаты исследования некоторых препаратов относительно их действия на кишечное сокращение, вызванное ацетилхолином и хлористым барием. Как видно из табл. 3, препараты №№ 115, 123, 33, 34, 36а, 270, 278, а также скатол, индол и крезол почти в тех же концентрациях нейтрализуют как действие гистамина, так и действие ацетилхолина и хлористого бария.

Исключение составляют препараты № 233 и № 314, которые по сравнению с исследованными нами препаратами проявляют более сильное специфическое антигистаминное действие. Препарат № 233 в 20 раз, а препарат № 314 в 10 раз слабее действуют на ацетилхолиновое сокращение по сравнению с гистаминным сокращением кишечной петли.

Обращает на себя внимание то, что известный антигистаминный препарат—цитраль проявляет свое антигистаминное действие во много раз слабее, чем многие изученные нами препараты. Так, например, если для нейтрализации влияния 0,05γ Per ml гистамина необходимо 150γ Per ml цитраля, то для нейтрализации того же количества гистамина необходимо 3,7γ Per ml препарата № 314 и 20,9γ Per ml препарата № 270.

Сравнительная активность антигистаминных препаратов.
(Количество препарата приведено в гаммах Per ml)

№№ п. п.	Название препаратов	Количество препаратов, необходимое для нейтрализации влияния		
		0,05γ Per ml гистамина	0,05γ Per ml ацетилхолина	100γ Per ml хлористого бария
1	Препарат № 123	71	142	106,5
2	№ 115	61	122	122
3	№ 33	105,5	158	105,5
4	№ 33а	100,6	—	—
5	№ 34	102	163,5	163,5
6	№ 36а	202,5	135	135
7	№ 36в	260,3	—	—
8	Скатола	20,3	50,9	81,2
9	Индол	182,5	365	—
10	Крезол	270	135	405
11	Препарат № 233	31,5	630	—
12	№ 266	50,8	—	—
13	№ 267	19,5	—	—
14	№ 227	73	—	—
15	№ 265	78	—	—
16	№ 270	20,9	20,9	—
17	№ 271	40,3	20	—
18	№ 278	18,5	18,5	—
19	№ 297	19,3	—	—
20	№ 298	40,5	—	—
21	№ 299	121	—	—
22	№ 314	3,7	37	—
23	цитраль	150	300	—

Полученные *in vitro* данные показывают, что препараты №№ 314, 297, 278, 270, 267 и 233, проявившие сравнительно высокую активность и низкую токсичность, могут быть применены для предотвращения гистаминного отравления у животных.

Эти данные также показывают, что все исследованные препараты, кроме №№ 233 и 314, не имеют специфического антигистаминного действия, т. е. их действие является антиспазматическим. Это обстоятельство не исключает возможности их применения с целью антигистаминного действия, т. к. в животном организме почти всегда наряду с увеличением количества гистамина увеличивается также и количество ацетилхолина. С другой стороны не всегда *in vitro* выявленные сильные антигистаминные препараты оказывают подобное активное действие и в организме. Это было обнаружено и в наших исследованиях: препарат № 233 *in vivo* при гистаминном отравлении действовал значительно слабее, чем другие препараты, хотя он, как антигистаминный препарат, в 20 раз активнее действует, чем как антиацетилхолиновый агент.

II. Влияние препаратов, имеющих антигистаминное действие, на гистаминазу

В литературе было высказано предположение, что многие антигистаминные препараты подавляют активность гистаминазы (Буянтян—4), Штерн—5), Капеллер-Адлер—6), Байн—7).

Имея в виду это предположение, мы задались целью выяснить действие изученных нами антигистаминных препаратов на активность гистаминазы.

Действие антигистаминных препаратов на активность гистаминазы мы проверяли биологическим (на кишечной петле) и химическими способами (определение количества выделенного аммиака по Хонвею).

В качестве источника гистаминазы мы выбрали экстракт почечной ткани морской свинки, который богат этим ферментом. Опыты проводились на фосфатном буфере с $\text{pH}=7,3$.

Инкубация опытной смеси с добавлением тимола проводилась при температуре 37°C в различные промежутки времени.

Антигистаминные препараты добавлялись к опытной смеси с расчетом получить концентрацию в смеси, равную $1 \cdot 10^{-2}$ М, гистамина при его биологическом определении—2 гамма Per ml , а в опытах для учета процесса дезаминирования гистамина, последний добавлялся к опытной смеси в количестве 200 гамма Per ml .

Исследования действия антигистаминных препаратов на гистаминазу биологическим путем показали, что гистамин при инкубации с почечным экстрактом почти полностью разрушается, т. е. под действием пробы, взятой из опытной смеси экстракт + гистамин, кишка морской свинки отвечает слабым сокращением ($10\text{--}20\%$ по сравнению с контролем—1 гамма гистамина). В других пробах, где брали экстракт + гистамин + антигистаминный препарат, гистамин значительно сохранялся от разрушения, т. е. под действием этой пробы кишка морской свинки сокращалась с большой силой ($55\text{--}80\%$ по сравнению с контролем).

В этих исследованиях кадаверин также предотвращал разрушение гистамина. Данные, полученные биологической пробой, приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, препараты, проявившие антигистаминное свойство на изолированной петле тонкой кишки морской свинки, сохраняли гистамин от разрушения гистаминазой, т. е. они подавляли активность гистаминазы.

Надо отметить, что между антигистаминным свойством препарата, проявившимся на изолированной петле тонкой кишки, и свойством снижения активности гистаминазы не наблюдается параллелизма. Так, например, если гистамин инкубируется только с экстрактом, то он значительно разрушается, т. е. под действием пробы из этой смеси сокращение кишки доходит до $10\text{--}20\%$ по сравнению с контролем (100%); при инкубации экстракт + гистамин + препарат № 123, это сокращение доходит до 85% , экстракт + гистамин + препарат № 115—до 82% . Но препарат № 233, который на изолированной петле кишки проявил более сильное антигистаминное действие, чем препараты № 115 и № 123, при инкубации с гистамином и экстрактом подавляет активность гистаминазы меньше, чем препараты

Влияние антигистаминных препаратов на гистаминазу
(определение биологическим способом)

№	Название препаратов	Сокращение кишки, выраже- ное в $\frac{0}{100}$
1	Гистамин	100
2	Экстракт+гистамин 1γ (кипяченный)	100
3	" +гистамин 1γ (не кипяченный)	22
4	" +препарат № 123	19,7
5	" +гистамин+препарат № 123—0,01 м	85,3
6	" +препарат № 123+гистамин 1γ+атропин	80
7	" +препарат № 115 (0,01м)	7
8	" +препарат № 115+гистамин 1γ	82
9	" +препарат № 115+гистамин+атропин	75
10	" +гистамин 1γ (кипяченный)	86
11	" +гистамин 1γ (не кипяченный)	7
12	"	0
13	" +препарат № 218 (0,01м)	20,7
14	" +препарат № 217 (0,01м)	27
15	" +препарат № 233 (0,01м)	55
16	" +препарат № 219 (0,01м)	31
17	" +гистамин 1γ (кипяченный)	100
18	" +гистамин 1γ (не кипяченный)	26
19	"	8
20	" +кадаверин солянокислый (0,01 м)	31,5
21	" +кадаверин+гистамин 1γ	71
22	" +кадаверин+гистамин+атропин	65,8
23	" +крезол (0,01м)	10,5
24	" +крезол+гистамин 1γ	52,6
25	" +крезол+гистамин+атропин	50
26	" +гистамин 1γ (не кипяченный)	18,4
27	" +скатол (0,01м)	21,0
28	" +скатол+гистамин 1γ	90,0
29	" +скатол+гистамин+атропин	84
30	" +индол (0,01м)	10,5
31	" +индол+гистамин 1γ	68,4
32	" +индол+гистамин+атропин	58
33	" +гистамин 1γ (кипяченный)	100
34	" +гистамин 1γ (не кипяченный)	36,8
35	" +препарат № 36 (0,01м)	7
36	" +препарат № 31+гистамин 1γ	66,6
37	" +препарат № 36+гистамин+атропин	26,3
38	" +препарат № 37 (0,01)	15,8
39	" +препарат № 37+гистамин 1γ	63,1
40	" +препарат № 37+гистамин+атропин	20
41	" +гистамин 1γ (не кипяченный)	32,7
42	" +препарат № 38 (0,01м)	5,4
43	" +препарат № 38+гистамин 1γ	43,4
44	" +препарат № 38+гистамин+атропин	18,1
45	" +препарат № 39 (0,01м)	3,8
46	" +препарат № 39+гистамин 1γ	54,5
47	" +препарат № 39+гистамин+атропин	20

№ 115 и № 123 (под действием этой пробы сокращение кишки до-
ходит до 55%).

Таблица 5, где приведены результаты исследований действия
антигистаминных препаратов на гистаминазу, полученные химическим
путем, показывает, что вообще препараты, имеющие антигистамин-
ное свойство, снижают активность гистаминазы, т. е. подавляют про-
цесс ферментативного дезаминирования гистамина, а препараты, не
имеющие антигистаминного свойства, не влияют на активность гиста-
миназы.

Так, например, при инкубации экстракта без гистамина выделяется 0,15 мг аммиака, с гистамином—0,28 мг, но когда вместе с гистамином комбинируется препарат № 115 (имеющий антигистаминное свойство), то выделение аммиака снижается до 0,09 мг, иногда до 0,03 мг. В другом случае экстракт при инкубации выделяет 0,2 мг аммиака, вместе с гистамином—0,34 мг, а когда прибавляется и препарат № 314, выделение аммиака снижается до 0, иногда до 0,1 мг. Наряду с этим в таблице имеются и данные, касающиеся тех препаратов, которые не проявляли антигистаминного свойства на изолированной кишке. Эти данные показывают, что эти препараты не влияют на ферментативное дезаминирование гистамина. Так, например, в одном случае при инкубации экстракта получается 0,12 мг аммиака, экстракт с гистамином выделяет 0,24 мг, а экстракт + гистамин + препарат № 37 выделяет 0,26 мг аммиака. В другом случае экстракт после инкубации выделяет 0,19 мг аммиака, экстракт + гистамин—0,00,3 мг, а экстракт + гистамин + препарат № 37—0,27 мг аммиака.

Следует отметить, что некоторые антигистаминные препараты, хотя не всегда, несколько снижали процесс дезаминирования и в инднем только экстракте без добавления гистамина.

В литературе имеются данные о том, что в молодом возрасте животный организм имеет мало гистаминазы (активность гистамина низкая), чем в пожилом возрасте (активность гистаминазы высокая)—8).

Кроме того, имеются данные о том, что молодые животные (собака, кролик и др.) более устойчивы к гистамину, чем взрослые, т. е. смертельная доза гистамина для взрослых в 10 раз, а иногда и в 20 раз меньше, чем для молодых (Сиротинин—9), Аршавская—10).

Имеются данные и о том, что те животные, организм которых богат гистаминазой, мало устойчивы к гистамину как, например, боровская свинка, для которой смертельная доза гистамина (внутривенно) составляет 0,3—0,4 мг/кг. Животные, организм которых беден гистаминазой, более устойчивы к гистамину как, например, крыса, для которой смертельная доза гистамина составляет 300 мг/кг Сиротинин (11).

Отсюда видно, что те животные, у которых активность гистаминазы высокая, менее устойчивы к гистамину и, наоборот, животные, у которых активность гистаминазы низкая, более устойчивы к гистамину.

Также известно, что при введении животному определенного количества антигистаминного препарата можно поднять его устойчивость к гистамину, т. е. животное не погибает даже от нескольких десятков смертельных доз гистамина (12). С другой стороны известно из литературы, что антигистаминные препараты не связывают и не разрушают гистамина.

Полученные данные о подавлении активности гистаминазы под влиянием антигистаминных препаратов, а также вышеприведенные

№ п. п.	Название препаратов	Количество выделенного							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Экстракт	0,15	0,11	0,12	0,19	0,19	0,48	0,48	0,47
2	" гистамин—500 г кип.	0,05	—	0,08	0,12	0,1	0,18	0,18	0,06
3	" + " не кип.	0,28	0,29	0,24	0,3	0,34	0,68	0,68	0,32
4	" + " + преп. № 115	0,09	0,09	0,03					
5	" + " + крезол	0,1	0,1	0,04					
6	" + " + скатол	0,09	0,07	0,06					
7	" + " + индол	0,09	0,07	0,06					
8	" + " + преп. № 123				0,2	0,12			
9	" + " + " № 233						0,31	0,56	0,17
10	" + " + " № 270								
11	" + " + " № 278								
12	" + " + " № 314								
13	" + " + кадаверин	0,23	0,07	0,26					
14	" + " + цитраль								
15	" + " + преп. № 217								
16	" + " + " № 218						0,68	0,53	0,25
17	" + " + " № 36		0,12	0,06			0,27		0,12
18	" + " + " № 37		0,13	0,26	0,19	0,27			
19	" + " + " № 38		0,11	0,35					
20	" + " + " № 39		0,26		0,27	0,26			
21	" + " + " № 143						0,68	0,68	0,51
22	" + " + " № 139								0,25
23	" + " + кадаверин								

литературные данные говорят о том, что вероятно одна сторона действия антигистаминных препаратов обуславливается снижением активности гистаминазы. Отсюда можно предположить, что возможно гистамин свое действие проявляет тогда, когда подвергается дезаминированию гистаминазой (Бунятян). Этот процесс может явиться пусковым моментом и дать начало соответствующим биологическим сдвигам, обуславливающим физиологическое действие гистамина.

Мы не отрицаем роли гистаминазы в деле нейтрализации гистамина в животном организме, особенно в крови, в лимфе, в планcte, в корке почек, т. е. в тканях, бедных соответствующими рецепторами и богатых гистаминазой, но возможно, что в некоторых органах механизм действия гистамина обуславливается разрушением его гистаминазой.

Отсюда можно заключить, что гистаминаза в организме не всегда и не во всех органах является защитным ферментом инактивирующим гистамин, а является ферментом, который имеет значение также и для его физиологического действия, подобно холинэстеразе в отношении ацетилхолина.

В пользу этого предположения говорит и тот факт, что кадаверин, который также успешно разрушается гистаминазой, что подтверждается данными наших исследований и других авторов, как показывают наши данные, тоже вызывает сокращение кишки морской свинки.

Дезаминирование в миллиграммах

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
0,00,17	0,17	0,15	0,15	0,2	0,14	0,14	0,2	0,2	0,25	0,02	0,02	0,02
0,00,06	0,06	0,12	0,12	0	0	0	0,02	0,02	0			
0,00,34	0,34	0,25	0,29	0,34	0,27	0,27	0,34	0,34	0,35 0,15	0,2	0,25	0,2
0,00,08	0,08	0,05	0,06	0,05								
					0,13 0,06	0	0,12 0	0,12 0	0,15	0	0,08	0,1
						0,02	0	0	0,1	0,02	0,01 0,17 0	0 0,08 0,1
0,00,17	0,05	0,29	0,2		0,18	0,18	0,28	0,28	0,3	0,15		
0,00,25	0,26		0,22						0,15	0,1	0,12	0,1

Мы не склонны объяснить действие антигистаминных препаратов только понижением активности гистаминазы. Нам кажется, что это — только одна сторона их действия.

Конечно, это предположение имеет свои недочеты и нуждается в дальнейших исследованиях, но нельзя пройти мимо такого факта, как понижение активности гистаминазы под действием антигистаминных препаратов, который после Бунятяна обнаружили также Штерн, Капеллер-Адлер и Байн.

В отношении дальнейшего изучения действия антигистаминных препаратов должна быть учтена важная роль центральной нервной системы, особенно роль коры больших полушарий, которая регулирует и направляет все процессы, происходящие в организме.

Это обстоятельство до сих пор было игнорировано многими исследователями. С этой точки зрения надо признать ошибочным и недостаточным те многочисленные объяснения зарубежных исследователей, которые путь влияния гистамина связывают только с гуморальной системой или его местным действием, игнорируя в этом деле важную роль нервной системы, не учитывая, что антигистаминные препараты через высшие отделы нервной системы могут значительно увеличить сопротивляемость организма к гистамину. В этом направлении должна быть проведена наша дальнейшая работа.

В нашей лаборатории условнорефлекторным методом уже получены данные, говорящие в пользу действия гистамина через кору головного мозга.

III. Влияние препаратов, имеющих антигистаминное свойство на гистаминное отравление у морских свинок

Следующим этапом нашей работы было испытание выявленных антигистаминных препаратов на целых животных.

Известно, что при введении животному определенного количества антигистаминного препарата можно предотвратить смерть, которая наступает после инъекций смертельной дозы гистамина.

С целью предотвращения гистаминовой смерти у морских свинок нами были применены препараты №№ 314, 270, 233 и 123, проявившие выраженное антигистаминное действие *in vitro* в следующих дозах.

Препарат № 123	0,19 г/кг
„ № 233	0,13 „
„ № 270	0,056 „
„ № 314	0,029 „

Как показали наши исследования, токсические дозы вышеуказанных препаратов для морских свинок выражаются в следующих величинах:

Препарат № 123	0,27 г/кг
„ № 233	0,26 „
„ № 270	0,112 „

Результаты применения этих препаратов у морских свинок *in vivo* с целью предотвращения гибели животных от смертельной дозы гистамина приведены в таблице 6.

Отметим, что антигистаминные препараты вводились животным в виде 3% раствора на дистиллированной воде, подкожно и внутри-

Таблица 6

Результаты действия антигистаминных препаратов *in vivo*

№ № п. п.	Название препаратов	Количество употребленных животных		Введена одна смертельная доза гистамина							
				через 15 мин. после введения антигистаминных препаратов				через 30 мин. и больше времени после введения антигистаминных препаратов			
		из них погибли	всего	внутри-сердечно		внутри-венно		внутри-сердечно		внутри-венно	
				всего	из них погибли	всего	из них погибли	всего	из них погибли	всего	из них погибли
1	Контроль 0,4 мг/кг НН	6	6	1	1	5	5	—	—	—	—
2	Препарат № 123	10	4	3	3	—	—	—	—	7	1
3	„ № 233	18	4	—	—	1	1	6	1	11	2
4	„ № 270	10	—	—	—	—	—	—	—	10	—
5	„ № 314	6	—	—	—	—	—	—	—	6	—

мышечно, а гистамин — в смертельной дозе 0,5 см³ на дистиллированной воде вводимая внутривенно и интракардиально.

Из данных таблицы видно, что препарат № 123 испытан на 10 животных, из коих погибли 4. Эти животные погибли при введении гистамина как через 15 мин., так и через 30 мин. и больше времени после инъекции антигистаминных препаратов. После применения препаратов № 123 и № 233 в подкожной ткани животного мы наблюдали воспалительные явления, а иногда даже некроз с последующим изъязвлением кожи.

При применении препаратов № 314 и № 270 во всех случаях гистамин вводился через 30 мин. и больше времени после инъекции антигистаминного препарата.

Как видно из таблицы 6, препарат № 270 (примененный в 10 случаях) и препарат № 314 (примененный в 6 случаях) хорошо сохраняли животных от смертельной дозы гистамина. Следует добавить к этому и то, что при введении этих препаратов у животных не наблюдались ни местные и ни общие токсические явления, или же наблюдалась очень низкая токсичность.

Исходя из вышеизложенного, мы рекомендуем применение этих препаратов при лечении некоторых аллергических заболеваний у людей.

Нами были применены препараты № 314 и № 270 у людей при лечении экземы и Pityriasis rosea gibert'a и при этом были получены обнадеживающие результаты.

Препарат № 314 применялся в 3-х случаях, при лечении экземы с давностью заболевания от 1 до 3 лет. Больные до применения указанного препарата безрезультатно получали все существующие методы лечения экземы. Из них у двоих болезненные явления под действием препарата № 314 полностью прошли, а у третьего наступило улучшение состояния здоровья.

Препарат № 270 применялся в одном случае при лечении Pityriasis rosea gibert'a, вскоре через 6 дней после применения наступило значительное улучшение, а через 12 дней все кожные явления полностью прошли. Этот препарат применялся и при лечении экземы в 4-х случаях. У троих получились хорошие результаты, а у одного улучшения не наблюдалось. Таким образом, предварительные данные, полученные от применения этих препаратов на людях, говорят о хорошем их лечебном действии.

Клинические исследования этих препаратов нами начаты недавно, и полученные данные, несмотря на их малочисленность, говорят о том, что они имеют выраженное терапевтическое действие при лечении экземы.

Мы считаем желательным применение этих препаратов не только при лечении экземы, но и при других аллергических заболеваниях и токсикозов беременности. Нам кажется, что применение препаратов № 270 и № 314 при вышеуказанных заболеваниях даст положительные результаты.

Касаясь механизма действия, мы далеки от той мысли, что изученные нами препараты, которые были испытаны на животных, направлены на непосредственную нейтрализацию гистамина в организме. Мы думаем, что они свое основное действие проявляют через нервную систему. Работы по изучению антигистаминных препаратов в дальнейшем надо вести в этом направлении, но нельзя не обратить внимания и на тот факт, что активность гистаминазы под действием антигистаминных препаратов снижается и не лишена возможность, что гистаминаза в организме не является только ферментом, инактивирующим гистамин, а ферментом, который имеет также важное значение для его физиологического действия.

В ы в о д ы

1. Из исследованных 41 препарата антигистаминное свойство проявили препараты №№ 33, 33а, 34, 36а, 36в, 115, 123, 233, 265, 266, 267, 270, 271, 278, 297, 298, 299, 314, а также скатол, индол и крезол.

2. Антигистаминное свойство упомянутых препаратов проявляется в разной степени. Сравнительно высокой степени антигистаминное свойство проявили препараты 233, 267, 270, 278, 297, 314 и скатол.

3. Препараты, проявившие антигистаминное свойство, подавляли активность гистаминазы и сохраняли гистамин от разрушения. Возможно, что одна сторона действия антигистаминных препаратов обусловливается понижением активности гистаминазы.

4. Препараты №№ 123, 233, 270 и 314 были применены у животных для предотвращения смерти от гистамина и выяснилось, что препараты №№ 270 и 314 по сравнению с №№ 123 и 233 имеют высокую терапевтическую активность и низкую токсичность.

5. Препараты № 270 и № 314 были применены у людей для лечения экземы и Pityriasis rosea gibert'a, в этиологии которых гистамин имеет определенную роль и притом получены обнадеживающие результаты.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Паршин А. Н.—Тр. VII Всесоюз. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. 1949.
2. Балаховский С. Д.—Клиническая медицина, **24**, 23, 1946.
3. Балаховский С. Д.—ДАН СССР, **54**, 243, 1946.
4. Бунятян Г. Х.—Тр. Ин-та Физиологии. **1**, 37, 1948.
5. Stern P.—Terapeutische Umschau **5**, у. 4Н. 1948.
6. Kapeller-Adler, R.—Biochem. J. **44**, 70, 1949.
7. Bain W. D., I. H. Broachbent a. R. P. Wapin.—Lancet, **65** 67, 47, 1949.
8. Zeller E. A., H. Birkhäuser, H. Mislina, M. Wenk—Helv. chem. acta, **22**, 1381, 1939.
9. Сиротинин Н. Н.—Медицинский журнал. **8**. 1005, 1938.
10. Аршавская Э. И.—Физиолог. журнал СССР **4**, 495, 1948.
11. Сиротинин Н. Н.—Успехи совр. биологии **7**, 277, 1937.
12. Friedlaender, A. S., a. S. Friedlaender—J. Allergy, **7**, 83, 1949.

Ա. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Հիստամինին տրվում է կարևոր տեղ որոշ ալերգիկ և ոչ ալերգիկ հիվանդությունների էտիո-պաթոգենեզում: Այդ հիվանդությունների թվին են պատկանում բրոնխիալ աստման, անաֆիլակսիան, տրավմատիկ շոկը, հղիության դանադան տոքսիկոզները, մաշկային մի շարք ալերգիկ հիվանդությունները (էկզեմա, պրուրիգա, պրուրիտ) և այլն:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այս հիվանդությունների առկայության դեպքում նյութափոխանակության այլ խանգարումների հետ միասին տեղի ունի նաև հիստամինի մետաբոլիզմի խանգարում: Օրգանիզմի նորմալ վիճակում հիստամինը մասնակցում է մի շարք կարևոր կենսական պրոցեսների ընթացքին: Բայց նրա փոխանակության խանգարման հետևանքով, որի մեջ իր կարևոր դերն ունի կենտրոնական ներվային սիստեմը, առանձնապես գանգուղեղի կեղևը, երևան են գալիս որոշակի անտարանական երևույթներ, որոնք արտահայտվում են այս կամ այն սխեմայով:

Նկատի ունենալով այն հանգամանքը, որ չեզոքացնելով ավելցուկ հիստամինի ազդեցությունը օրգանիզմում, կարելի է վերացնել նաև նրա պատճառած անտարանական երևույթները, դանադան հեղինակների կողմից առաջարկվել են բավականին թվով անտիհիստամինային նյութեր:

Բալախովսկու՝ կողմից, իբրև անտիհիստամինային պրեպարատներ առաջարկվել են կարոտինները, վիտամին A, ցիտրալը և B-իոններ:

Այս պրեպարատներն սկզբնական շրջանում օգտագործվել են սահմանափակ չափով, իսկ այժմ համարյա թե չեն օգտագործվում վերոհիշյալ հիվանդությունների բուժման ժամանակ:

Արտասահմանյան հեղինակների կողմից առաջարկված բազմաթիվ անտիհիստամինային պրեպարատները—ինչպես՝ բենադրիլ, պիրիբենզամին, անտիստին, անտերգան, նեոանտերգան, նեոհեքրամին և ուրիշները, ունեն բավականաչափ արտահայտված տոքսիկականություն, որի պատճառով էլ հաճախ ընդհատվում է նրանց գործածությունը բժշկականության մեջ: Նկնելով վերոհիշյալից, մենք ստուգել ենք մի շարք նոր սինթետիկ պրեպարատների անտիհիստամինային ազդեցությունը ծովախոզուկի աղիքի անջատած դալարի վրա:

Այդ պրեպարատները սինթեզվել են ԳԱ դեղագործական քիմիայի լաբորատորիայում և Գիմիական ինստիտուտում Միջոյանի ղեկավարությամբ և որոնք հետևյալներն են՝

№№ 33, 33ա, 34, 36ա, 36բ, 37, 38, 39, 63, 107ա, 107ն, 112, 115, 123, 136, 137, 138 139, 143, 217, 218, 219, 221, 222, 227, 233, 265, 266, 267, 270, 271 278, 297, 298, 299, 314: Բացի այդ պրեպարատները, հետազոտվել են նաև ադեստամոքսային տրակտում առաջացող մի շարք ամինների՝ սկատուլի, ինդուլի, կրեզուլի և կադավերինի անտիհիստամինային ազդեցությունը:

Ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ № 33, 33ա, 34, 36ա, 36բ, 115, 123, 233, 265, 266, 267, 270, 271, 278, 297, 298, 299, 314 պրեպարատները, ինչպես նաև սկատոլը, ինդոլն ու կրեդոլը ունեն անտիհիստամինային հատկություն, իսկ մնացածներն մոտ այդ հատկությունը արտահայտված է այնքան չնչին չափով, որ կարելի է անտեսել, կամ բոլորովին բացակայում է:

Այս փորձերի ընթացքում կադավերինը ցուցաբերել է հիստամինի նման ազդեցություն, այսինքն՝ նրա ազդեցության տակ նույնպես կրծկվում է ծովախոզուկի աղիքը:

Գրականություն մեջ կան տվյալներ, որ անտիհիստամինային պրեպարատները արգելակում են հիստամինազայի գործունեությունը:

Ելնելով այս հանգամանքից, մենք փորձարկել ենք մեր ուսումնասիրած և անտիհիստամինային հատկություն ցուցաբերած պրեպարատների ազդեցությունը հիստամինազայի վրա—բիոլոգիական և քիմիական եղանակներով: Կարծում ենք, որ այս տվյալները որոշ չափով կօգնեն հիստամինի և անտիհիստամինային նյութերի ազդեցության մեխանիզմի պարզաբանմանը:

Այս կարգի փորձերից ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ անտիհիստամինային հատկություն ունեցող պրեպարատները ճնշում են հիստամինազայի ակտիվությունը և պահպանում հիստամինը քայքայումից, իսկ այն պրեպարատները, որոնք չունեն այդ հատկությունը, ազդեցություն չունեն հիստամինի ֆերմենտատիվ քայքայման ընթացքի վրա:

Նկատի ունենալով այն, որ որոշ նյութեր, որոնք վերացնում են հիստամինի ազդեցությունն օրգանիզմի կամ ծովախոզուկի աղիքի վրա, միաժամանակ իջեցնում են նաև հիստամինազայի ակտիվությունը, դեռ 1947 թվին պրոֆեսոր Բուռյաթյանն արտահայտել է այն միտքը, թե հնարավոր է, որ անտիհիստամինային նյութերի ազդեցության մի կողմը պայմանավորվում է հիստամինազայի ակտիվության իջեցմամբ:

Հնարավոր է նաև, որ հիստամինը իր ազդեցությունը երևան է հանում հիստամինազայով ղեղավորյալ մոմենտին:

Դրականության մեջ կան նաև տվյալներ այն մասին, որ երիտասարդ օրգանիզմները աղքատ են հիստամինազայով, իսկ հասակավորները հարուստ են այդ ֆերմենտով: Չրան համապատասխան երիտասարդներն ավելի դիմացկուն են դեպի հիստամինը, քան հասակավորները: Մյուս կողմից այն կենդանիները, որոնց օրգանիզմը հարուստ է հիստամինազայով (ծովախոզուկ), հիստամինի մահացու դոզան նրանց համար շատ ավելի փոքր է, քան այն կենդանիների համար, որոնց օրգանիզմը աղքատ է այդ ֆերմենտով (առնետ):

Ինչպես հիշյալ տվյալները, նույնպես և մեր ստացած տվյալները պաշտպանում են Բուռյաթյանի կողմից արված ենթադրությունը:

Հիստամինի և անտիհիստամինային պրեպարատների ազդեցության մեխանիզմի մեջ կարևոր դեր ունի ներվային սխեմա, բայց չի կարելի անտեսել այն փաստը, որ անտիհիստամինային պրեպարատները իրենց ազդեցության ընթացքում իջեցնում են հիստամինազայի ակտիվությունը: Հնարավոր է, որ հիստամինը իր քայքայման մոմենտին սկիզբ է տալիս

այնպիսի բխողմիական պրոպեաների, որոնք ազդում են ներվային սխա-
տեմի վրա և գրեւորում նրա (հիստամինի) ազդեցութեան պատկերը:

In vitro ստացած տվյալների հիման վրա №№ 123, 233, 270 և 314
պրեպարատները մեր կողմից օգտագործվել են կենդանիների մոտ (ծովա-
խողուկ) հիստամինային թունավորումը (մահը) կանխելու նպատակով:
Պարզվել է, որ № 220 և № 314 պրեպարատները № 123 և № 233 պրեպա-
րատների համեմատութեամբ, կենդանիների վրա ունեն ավելի բարձր թե-
րապեւտիկ ազդեցութիւն և ցածր տոքսիկայնութիւն: Ուստի № 123 և
№ 233 պրեպարատները հանվել են հետագա գործածութիւնից, իսկ
№ 270 և № 314 պրեպարատները շարունակել ենք օգտագործել մարդկանց
մրա որոշ ալերգիկ հիվանդութիւնների (էկզեմա, Pityriasis rosea gibert'a)
բուժման համար և ստացվել են բավարար տվյալներ:

Կարծում ենք, որ այդ պրեպարատների օգտագործումը ոչ միայն էկզե-
մայի, այլև այլ ալերգիկ հիվանդութիւնների ու հղիութեան տոքսիկոզների
բուժման գործում, որը հանդիսանում է հետագա հետազոտութեան առար-
կա, կտա դրական արդիւնքներ:

