

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН

ИЗМЕНЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ТРИПТАМИНА ИНГИБИТОРАМИ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Ранее нами было показано, что соединения, тормозящие активность моноаминоксидазы (МАО) *in vitro*, в опытах *in vivo* могут оказать двойное влияние на активность фермента: при введении крысам ингибиторов в небольших дозах наблюдалось явление, напоминающее активацию фермента, тогда как при больших дозах фермент был угнетен. Такое действие, зависящее как от дозы, так и от продолжительности пребывания препаратов в организме было выявлено у 5-метокси- α -метилтриптамина [6], у гидразида β -(2-метил индолил-3)-пропионовой кислоты и, наконец, ипразида (ипрсниазида), известного ингибитора моноаминоксидазы [1]. На основании этих наблюдений было сделано предположение о наличии у ингибиторов моноаминоксидазы активирующей фазы действия.

Максвелл и др. [4], изучая влияние ипрониазида, изокарбоксазида, ниаламида, фенелзина, фенипразина и транилципромина на активность МАО мозга крыс, с одной стороны, и на токсичность триптамина, с другой, отметили определенное соответствие между интенсивностью торможения фермента этими соединениями и их способностью повышать токсичность триптамина.

В настоящей работе сделана попытка методом, примененным Максвеллом и др., выявить в условиях фармакологического эксперимента двухфазное действие гидразид β -(2 метил индолил-3)-пропионовой кислоты и ипразида, отмеченное при изучении их влияния на активность МАО.

Методика

Опыты поставлены на белых мышах весом 17—24 г. Гидразид β -(2-метил индолил-3)-пропионовой кислоты (для краткости обозначим его ГИП) и ипразид вводились подкожно за 1/2, 1, 4 и 18 ч. до внутрибрюшинного введения триптамина. ГИП использован в дозах 25, 50 и 100 мг/кг, а ипразид—0,1 и 0,25 мг/кг. В отличие от Максвелла и др., применявших триптами́н в дозе 250 мг/кг, не вызывающей гибели животных, мы вводили амин обычно по 300 мг/кг—в дозе близкой к ДЛ₅₀. Такое повышение дозировки диктовалось целью исследований. Все соединения использованы в виде водных растворов и введены в объеме, не превышающем 0,1 мл/10 г веса мыши. Контрольным группам животных до триптамина вводился физиологический раствор в таком же объеме. Животные были подобраны по весу и разделены на группы, в

каждой не менее 16 мышей. Только в серии опытов, в которой ГИП введен в дозе 25 мг/кг группы состоят из 12 животных. Всего использовано около 400 мышей.

Результаты

Исследования показали, что ГИП в дозах 25, 50 100 мг/кг и ипразид—0,1, 0,25 мг/кг, введенные в разные сроки до инъекции триптамина, приводят к отчетливым изменениям его токсичности. Было отмечено, что в зависимости от дозы препаратов и продолжительности их действия эти изменения имеют различную направленность: уменьшается или повышается токсичность триптамина.

Максвелл в своих исследованиях определял по пробитам дозы ингибиторов МАО, комбинация которых с несмертельной дозой триптамина приводила к гибели половины подопытных животных (DL_{50}). В наших опытах применение этого метода обработки было затруднено ввиду наличия у препаратов двухфазного действия. Для того, чтобы иметь возможность судить о динамике действия исследуемых соединений, полученные нами результаты были выражены в условных единицах. С этой целью вначале определялся процент выживших животных в подопытной и в контрольной группах, затем высчитывалась эффективность действия исследуемого вещества по формуле $\frac{A-B}{B}$, где A —% мышей, выживших

в подопытной группе, B —% выживших в контрольной группе. При повышении в подопытной группе числа выживших животных полученная цифра имеет положительный знак, при понижении—отрицательный. При отсутствии влияния препарата на токсичность триптамина приведенное выше соотношение равно 0. На представляемых ниже кривых повышение выживаемости отмечено выше нулевой линии, уменьшение—ниже.

Как видно из рис. 1А, после введения ГИП в дозах 25 и 50 мг/кг спустя $\frac{1}{2}$, 1 час можно наблюдать отчетливое повышение числа животных, оставшихся в живых после введения триптамина, т. е. отмечается понижение чувствительности животных к токсическому действию триптамина. Спустя 4 ч. после инъекции препарата число выживших животных по сравнению с контрольной группой заметно уменьшилось и возросло вновь спустя 18 ч. Введение ГИП в дозе 100 мг/кг привело к усилению токсического действия триптамина—число выживших мышей резко понизилось. Однако спустя 18 ч. вновь можно было наблюдать повышение устойчивости животных к триптамину.

Отмечено, что после введения ипразида в дозе 0,1 мг/кг уже спустя $\frac{1}{2}$ часа заметно возрастает число мышей не погибающих от триптамина. Это защитное действие препарата достигает максимума в течение первого часа после его инъекции и сохраняется более 18 ч. (рис. 2А). При увеличении дозы ипразида в 2,5 раза (рис. 2Б) наблюдается действие противоположное описанному: в группах, получивших предварительно ипразид по 0,25 мг/кг число животных, погибших от триптамина, превос-

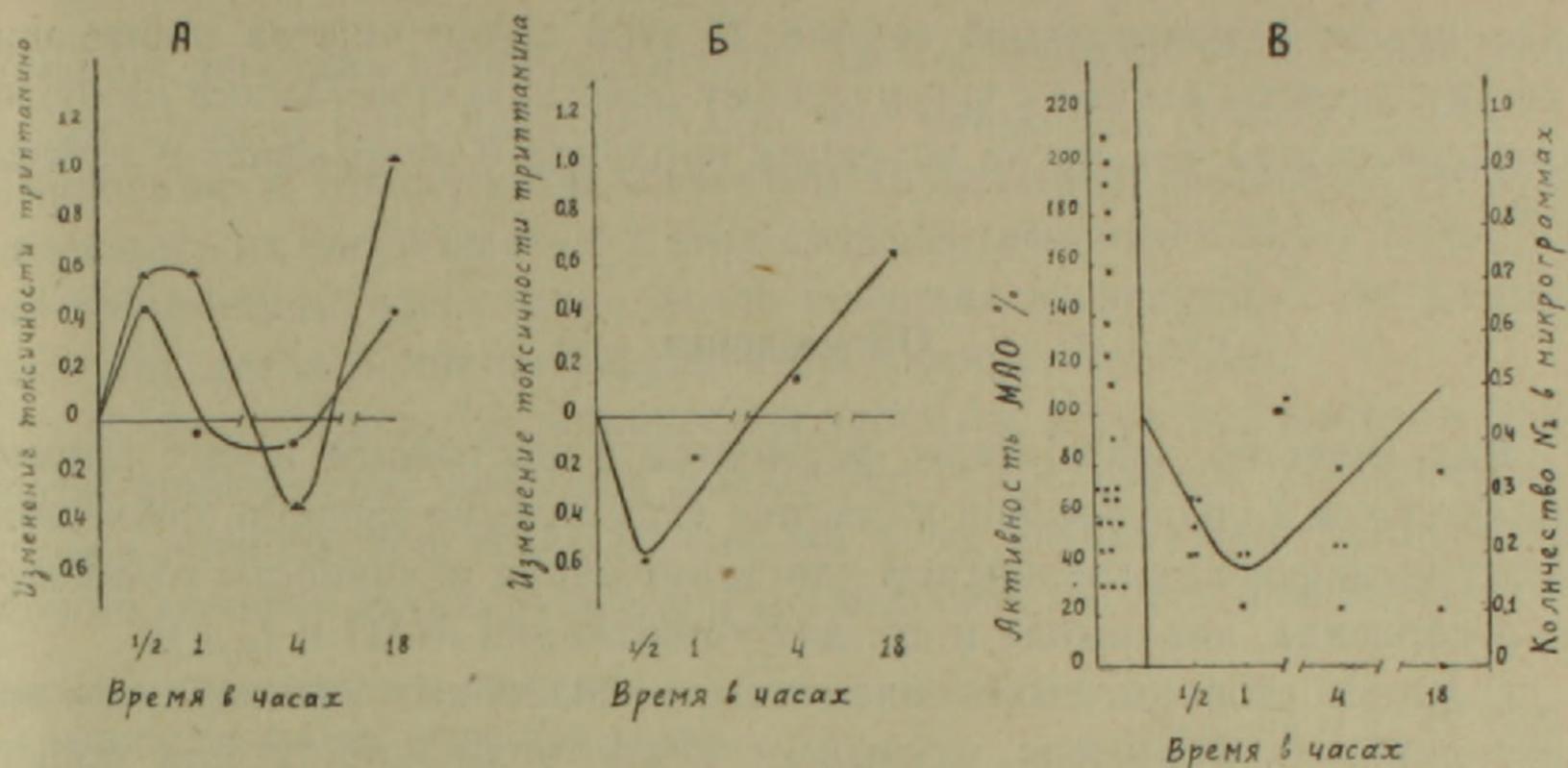


Рис. 1. Влияние ГИП на токсическое действие триптамина (А и Б) и на активность моноаминоксидазы (В). На рис. А и Б каждая точка—число выживших мышей в условных единицах (см. в тексте). Нулевая линия—число выживших мышей в контрольной группе (введен только триптамин 300 мг/кг внутрибрюшинно). ГИП вводился подкожно в разные сроки до триптамина: А—25 мг/кг (▲—▲) и 50 мг/кг (●—●). Б—100 мг/кг. В—Изменение активности моноаминоксидазы (MAO) гомогенатов мозга крыс после подкожного введения ГИП в дозе 200 мг/кг. Каждая точка—опыт на 1 крысе. Активность MAO определялась по количеству азота аммиака, выделившегося после 60-минутной инкубации гомогенатов с триптамином. Слева за вертикальной чертой—количество азота в контрольных опытах. Среднее содержание азота у контрольных животных (0,43 микрограмм в 0,1 мл пробы) принято за 100%. Содержание азота у каждого животного, получившего препарат, высчитано в процентах по отношению к контролю.

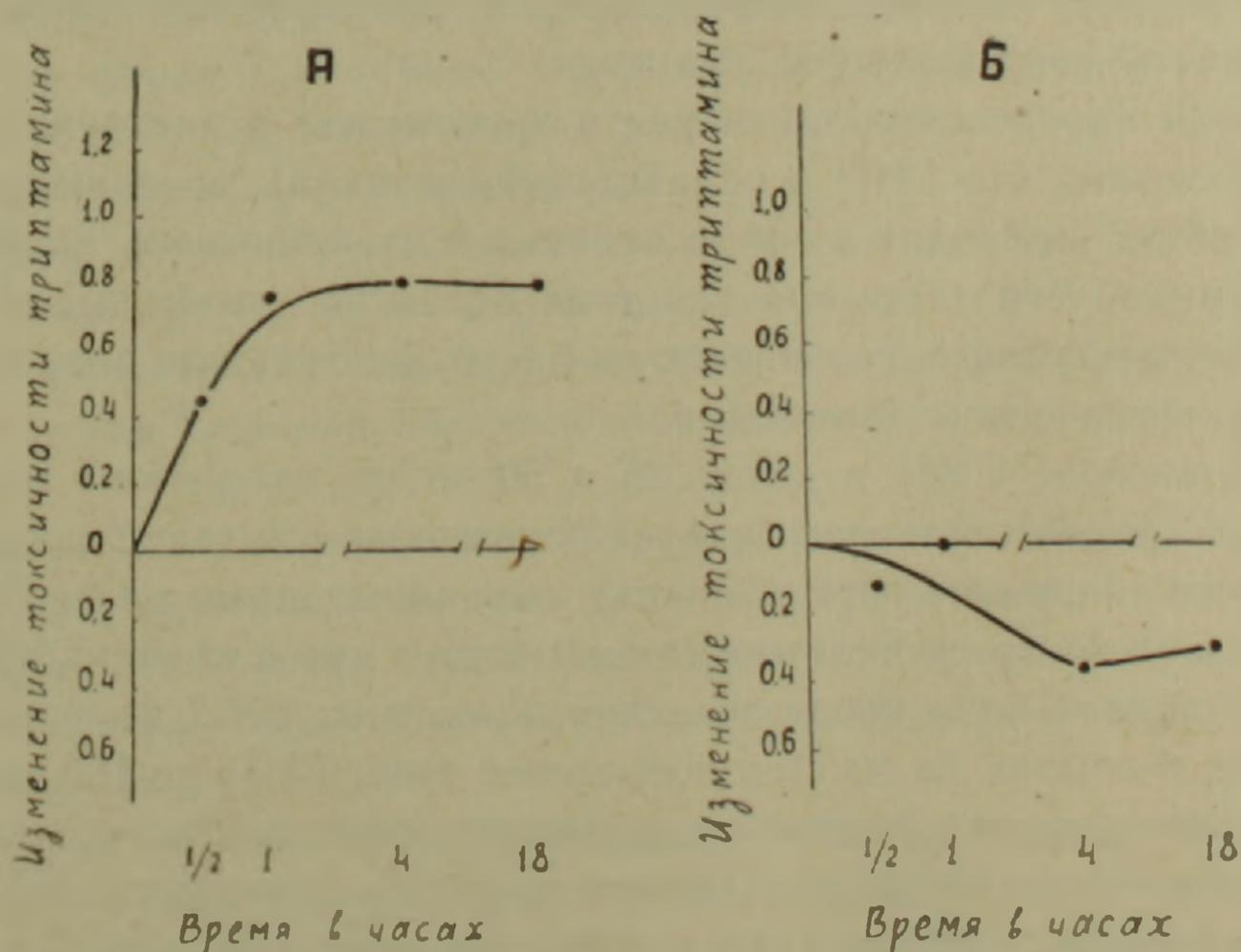


Рис. 2. Влияние ипразида на токсическое действие триптамина. Каждая точка—число выживших мышей в условных единицах (см. в тексте). Нулевая линия—число выживших мышей в контрольной группе (триптамин 300 мк/кг внутрибрюшинно). Ипразид введен подкожно в разные сроки до введения триптамина: А--в дозе 0,1 мг/кг, А—0,25 мг/кг.

ходит падеж в контрольной группе. В этой серии опытов повышение чувствительности мышей к токсическому действию триптамина наиболее выражено спустя 4 ч. после инъекции ипразида и не убывает в течение 18 ч.

Обсуждение

Как известно, ингибиторы ферментов в настоящее время широко используются в практической медицине (применение эзерина, прозерина, фосфорорганических соединений для торможения активности холинэстеразы, ипразида, ниаламида и др. для торможения МАО и т. д.).

С другой стороны, выявление веществ, способных активировать или реактивировать ферменты, открывает новые возможности для борьбы с патологическими состояниями, обусловленными торможением деятельности той или иной ферментативной системы.

Так, открытие реактивирующего действия оксимов (например, обзор Г. А. Степанского [2]) в настоящее время приобретает важное токсикологическое значение при отравлениях фосфорорганическими соединениями.

Однако активаторы ферментов все еще изучены значительно хуже, чем ингибиторы. Еще меньше сведений о способности ингибиторов в определенных условиях активировать ферменты [3, 5].

Ввиду широкого применения ингибиторов, выявление активирующей фазы их действия и определение диапазона между активирующей и тормозящей фермент дозами, по-видимому, с практической точки зрения должно иметь немаловажное значение.

Методом определения токсичности триптамина в настоящей работе удалось показать, что ГИП и ипразид (ипрониазид), введенные мышам в малых дозах, приводят к уменьшению числа животных, погибающих от триптамина. Это защитное действие особенно значительное и длительное после ипразида, введенного по 0,1 мг/кг. Большая доза ипразида повышает токсичность триптамина.

Как отмечено, ГИП в дозах 25 и 50 мг/кг, введенный мышам за $\frac{1}{2}$ и 1 ч. до триптамина, способствует понижению его токсичности.

Следует напомнить, что в опытах, описанных нами ранее [1], повышенная атакуемость триптамина гомогенатами мозга крыс наблюдалась в течение первого часа после введения животным ГИП в малых дозах.

Далее, в опытах на мышах повышение дозы ГИП до 100 мг/кг способствует резкому повышению токсичности триптамина в течение первого же часа после введения. При определении активности МАО мозга крыс, получивших ГИП так же в большой дозе (200 мг/кг) в эти же сроки, наблюдалось значительное угнетение активности фермента. Это совпадение эффектов во времени легко заметить при сравнении рис. 1Б и 1В.

Таким образом, при изучении влияния ГИП и ипразида на токсичность триптамина выявлено такое же двойное действие, как при исследова-

довании действия этих соединений на активность МАО гомогенатов мозга крыс *in vivo*. Защитное действие малых доз ипразида и ГИП по отношению к токсическим эффектам триптамина, по-видимому, можно объяснить их способностью в этих дозах активировать МАО. Повышение же токсичности триптамина после введения исследуемых соединений в больших дозах является результатом торможения МАО.

В силу предельной технической простоты метод определения токсичности триптамина, очевидно, может быть использован для изучения не только ингибиторов МАО, но так же и его активаторов. Этим методом можно выявить активирующую фазу действия ингибиторов МАО.

Сектор фармакологии и биохимии
института тонкой органической химии
АН Армянской ССР

Поступило 27.VI 1962 г.

Բ. Բ. ՍԱՅՐԱԶԵԿՅԱՆ

ՄՈՆՈԱՄԻՆՕՔՍԻԲԻԱԶԱՅԻ ԻՆԳԻԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ԱԶԻՆՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՏՐԻՊՏԱՄԻՆԻ ՏՈՔՍԻԿՈՒԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. լ. մ.

Նախորդ աշխատություններում մեզ հաջողվել էր բացահայտել, որ β-(2-մեթիլ ինդոլիլ-3) պրոպիոնաթթվի հիդրազիդի և իպրազիդի (իպրոնիազիդի) ազդեցությունը առնետների ուղեղի մոնոամինօքսիդազայի վրա կախված է կենդանուն ներարկվող նյութի դոզայից և ներդրուման տևողությունից: Փոքր դոզաների դեպքում ֆերմենտի ակտիվությունն ավելի բարձր էր, քան կոնտրոլ փորձերում, իսկ նյութերի մեծ քանակների ներարկումը առաջացնում էր ֆերմենտի ակտիվության արգելակում:

Ներկա աշխատության նպատակն է հաստատել այս երկֆազ ազդեցությունը ֆարմակոլոգիական փորձի պայմաններում՝ մկների մոտ: Հայտնի է, որ այս կենդանիների մոտ տրիպտամինի տոքսիկականությունն ուժեղանում է, եթե նրանց նախորդ ներմուծված է մոնոամինօքսիդազայի որևէ ինգիբիտոր:

Տրիպտամինի ներմուծումից (ներորովայնային 300 մգ/կգ) $1/2$, 1, 4, և 18 ժամ առաջ կենդանիներն ստանում էին β-(2-մեթիլ ինդոլիլ-3)-պրոպիոնաթթվի հիդրազիդ (25, 50 և 100 մգ/կգ) կամ իպրազիդ (0,1 և 0,25 մգ/կգ) ենթամաշկային ճանապարհով: Կոնտրոլ փորձերում նյութերի փոխարեն ներարկված է ֆիզիոլոգիական լուծույթ:

Գրանցված է տրիպտամինից հետո կենդանի մնացած մկների թիվը և ստացված տվյալները արտահայտված են պայմանական միավորներով: Նրշված է, որ ուսումնասիրված նյութերը փոքր դոզաների դեպքում իջեցնում են տրիպտամինի տոքսիկականությունը, իսկ նրանց մեծ քանակները, ընդհակառակը, բարձրացնում են այն: Նյութերի նկարագրված ազդեցությունը, ըստ երկվայթին, պայմանավորված է մոնոամինօքսիդազայի ակտիվության վրա նրանց երկֆազ ազդեցությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Сафразбекян Р. Р., Сукасян Р. С. Фармакология и токсикология (в печати).
2. Степанский Г. А. Фармакология и токсикология, 2, 83, 1958.
3. Fried G. H. and Antopol W. J. Appl. Physiol, 11, p. 25, 1957 (по С. А, 6630 1), 1958.
4. Maxwell D. R., Gray W. R. and Taylor E. M. Brit. J. Pharmacol., 17, p. 310, 1961.
5. Schroeder H. A. В кн. „Hypertension. The first Hahnemann symposium on hypertensive disease“. Ed. by J. Moyer. London, p. 180, 1959.
6. Terzian A. G., Safrasbekian R. R., Sukasian R. S. and Tatevosian G. T. Experientia, 17, p. 493, 1961.