УДК 615.786

ЭФФЕКТЫ ПУФЕМИДА НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ФЕНОБАРБИТАЛА И СПАЗМОЛИТИНА

Н. А. ДЖАГАЦПАНЯН, Н. М. НАЗАРЯН, Н. Е. АКОПЯН

Изучены противосудорожный и миорелаксантный эффекты пуфемида на фоне действия активатора и ингибитора микросомальных ферментов печени (фенобарбитала и спазмолитина).

Фенобарбитал резко ослабляет миорелаксантный эффект пуфемида со смещением пиков его действия, а спазмолитин удлиняет противосудорожную активность препарата. Предполагается, что эти явления могут быть обусловлены образованием неактивных продуктов превращения пуфемида.

Ключевые слово: антиэпилептический препарат пуфемид, фенобарбитал, спазмолитин.

В настоящее время антиэпилептическое средство пуфемид (α-параизопропоксифенилсукцинимид), синтезированное и изученное в Институте тонкой органической химии АН АрмССР (О. Л. Мнджоян, С. А. Аветисян, Н. Е. Акопян, Д. А. Герасимян), нашло широкое клиническое и амбулаторное применение. В эксперименте препарат проявляет активность в отношении коразоловых, электрических, стрихниновых и других видов судорог. Побочный миорелаксантный эффект пуфемида проявляется лишь в дозах, близких к токсическим [3].

Природа действия противосудорожных веществ обычно связывается с их влиянием на различные отделы центральной нервной системы или метаболическими изменениями в организме [10, 11, 18]. Известно, что большинство противосудорожных средств подвергается биохимическим превращениям при участии ряда специфических ферментных систем микросом печени [12, 14, 17]. В связи с этим представляло интерес исследование противосудорожного и миорелаксантного действия пуфемида в условиях фармакологического индуцирования фенобарбиталом [2, 7] и ингибирования спазмолитином микросомальных ферментов печени [1, 2].

Материал и методика. В опытах использовались мыши-самцы массой 18—24 г, в каждой группе по 5—10 животных.

Индукцию ферментных систем печени вызывали фенобарбиталом по методу Буцелло [7]: мыши в течение трех дней вместо питьевой воды получали 0,5%-ный раствор барбитурата.

Ингибирование печеночных ферментов осуществлялось спазмолитином [1, 2], который вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до применения пуфемида.

Препарат применяли внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг, оказывающей 100%-ное противосудорожное действие, и в дозе 600 мг/кг, нарушающей координацию движений.

О противосудорожной активности пуфемида судили по защите животных от клонических судорог, вызванных коразолом, введенным в дозе 90 мг/кг подкожно через 45 мин после инъекции препарата [16]. Миорелаксацию изучали по нарушению координации движений, появляющемуся после инъекции вещества в дозе, близкой к ток-

ческой, применяя методику «вращающегося стержня» [9]. Динамику противосудорожного и миорелаксантного эффектов исследовали после введения пуфемида через 15 мин, 1, 3, 5, 6 часов.

Результаты и обсуждение. Фенобарбитал (0,5%-ный водный раствор барбитурата) и спазмолитин (50 мг/кг внутрибрюшинно) не вызывали ни противосудорожного, ни миорелаксантного эффектов у контрольных животных.

Пуфемид в дозе 200 мг/кг через 15 мин после введения предупреждает клонические коразоловые судороги у 90% мышей, а через 60 мин — у 100%. К третьему часу защитное действие сохраняется у 50% животных, а к пяти часам оно полностью исчезает (рис. 1). Предварительное использование фенобарбитала приводит к снижению защитного эффекта пуфемида. Так, введение препарата в той же дозе предупреждало коразоловые судороги лишь у 40% испытуемых мышей. Максимум этого эффекта наблюдался через 15 мин, а к первому часу противосудорожное действие не проявлялось ни у одного животного. У мышей, получивших спазмолитин, антикоразоловое действие пуфемида более продолжительное—40%-ный эффект через 6 часов (рис. 1).

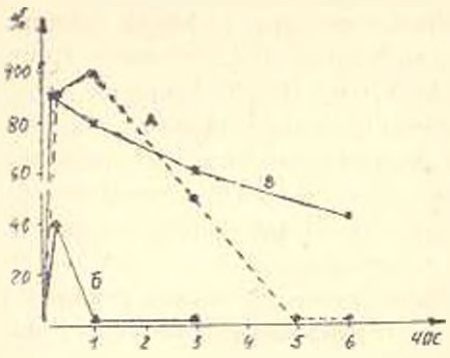

Рис. 1.

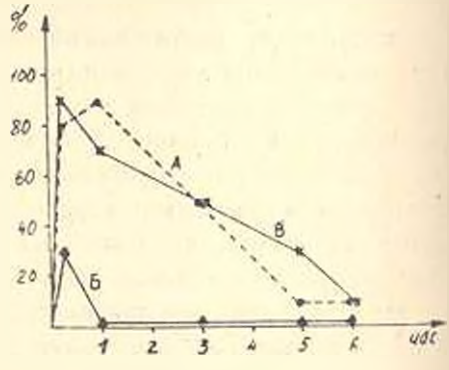

Рис. 2.

Рис. 1. Динамика противосудорожной активности пуфемида (А) на фоне фенобарбитала (Б) и спазмолитина (В). По оси абсцисс—время регистрации эффектов в часах, по оси ординат—эффект, выраженный в процентах. Рис. 2. Динамика миорелаксантного действия пуфемида (А) на фоне фенобарбитала (Б) и спазмолитина (В). По оси абсцисс—время регистрации эффектов, по оси ординат—эффект, выраженный в процентах

Пуфемид (600 мг/кг) вызывал нарушение координации и атаксию у 80% животных через 15 минут. Этот эффект сохранялся в течение 1 часа, ко второму часу он ослаблялся (до 70%) и исчезал к пятому часу наблюдений (рис. 2). Введение препарата животным, предварительно получавшим фенобарбитал, сопровождается сильным ослаблением миорелаксантного эффекта. Так, через 15 мин нарушение координации наблюдалось лишь у 30% животных, а через полчаса эти явления полностью исчезали. Введение спазмолитина не отражалось на динамике миорелаксантного действия пуфемида (рис. 2).

Таким образом, фенобарбитал и спазмолитин по-разному влияют на фармакологические свойства пуфемида. Фенобарбитал резко ослабляет как противосудорожные, так и миорелаксантные эффекты пуфеми-

ла со смещением пиков действия. Спазмолитин способствует увеличению продолжительности противосудорожного действия препарата. Подобные изменения в проявлении эффекта пуфемида под воздействием индуктора, наряду с возможным центральным действием, объясняются, по-видимому, их влиянием на процессы гидроксилирования или деметилирования препарата в печени [6, 8, 15].

Можно предположить, что гидроксилирование пуфемида сопровождается образованием неактивных метаболитов, что подтверждается данными о хромаспектрометрии, свидетельствующими об образовании парагидроксифенилсукцинимида у крыс [4]. Следует отметить, что это вещество, полученное химическим синтезом, в эксперименте проявляет незначительное антикоразоловое действие [13]. Можно полагать, что распад пуфемида сопровождается ослаблением как противосудорожной, так и миорелаксантной активности. Период полувыведения пуфемида из крови крыс, равный 1.64 ч [5], соответствует времени проявления его максимального противосудорожного и миорелаксантного действия.

Таким образом, процессы превращения пуфемида не остаются безразличными для организма. В результате изменения интенсивности отдельных реакций превращения этого вещества могут образоваться метаболиты, отличающиеся по активности от исходного соединения.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна АН Армянской ССР

Поступило 6 VII 1983 г.

ՊՈՒՖԵՄԻԴԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ՝ ԿԱՆԽՎԱԾ ՖԵՆՈԲԱՐԲԻՏԱԼԻՑ ԵՎ ՍՊԱԶՄՈԼԻՏԻՆԻՑ

Ի. Ա. ՋԱՂԱՑՊԱՆՅԱՆ, Ի. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ, Ն. Ե. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Ուսումնասիրված են պուֆեմիդի հակացնցումային և միորելակսանտ ազդեցությունները՝ կախված լյարդի միկրոսոմալ ֆերմենտների ակտիվացնող և արգելակիչ ազդեցություններից (ֆենոբարբիտալ և սպազմոլիտին)։ Ֆենոբարբիտալը կարուկ կերպով թուլացնում է պուֆեմիդի միորելակսանտ ազդեցությունը, իսկ սպազմոլիտինը մեծացնում է պրեպարատի հակացնցումային ազդեցության տևողությունը։

Ենթադրվում է, որ այս երևույթները հանդիսանում են պուֆեմիդի փոխակերպման ոչ ակտիվ միացությունների առաջացման արդյունք։

EFFECTS OF PUPHEMID DURING THE ACTION OF PHENOBARBITAL AND SPASMOLYTINE

I. A. DJAGHATSPANIAN, I. M. NAZARIAN, N. E. HAKOPIAN

The anticonvulsive and the myorelaxant effects of puphemid on the background of action of an activator and an inhibitor of the liver microsomal enzymes (phenobarbital and spasmolytine) have been studied.

Phenobarbital sharply reduces the myorelaxant effect of puphemid displacing the peaks of its action, while spasmolytine prolongs the anticonvulsive action of the drug. These phenomena can be the result of the formation of inactive products of the transformation of puphemid.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вихляев Ю. И., Авакумов В. М.* Фармакол. и токсикол., *3*, 283, 1967.
2. *Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Горибова Т. Л.* и др. В кн.: Физиологически активные вещества, Киев, 1978.
3. *Герасимян Л. А., Акопян Н. Е.* Мат-лы конф., посящ. новому противоэпилептическому препарату пуфемиду. Ереван, 1980.
4. *Джагацпанян И. А., Сулейманян Н. Е., Одабашян Б. А.* и др. В кн.: Всесоюзн. конф. по применению хроматографии в биологии и медицине. Тез. докл., М., 1983.
5. *Сулейманян Н. Е., Назарян И. М., Джагацпанян И. А.* и др. Хим. фарм. ж., *8*, 910, 1982.
6. *Brodie B. B., Maickel R. P., Jondorf W. R.* Fed. Proc., *17*, 1163, 1958.
7. *Buzello W., Scholler K. L., Schoppe B.* Arzneimittel—Forsch., *23*, 1337, 1973.
8. *Cooper J. R., Axelrod J., Brodie B. B.* J. Pharmacol. and Exp. Ther., *112*, 55, 1954.
9. *Dunkam N., Miya T.* J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., *46*, 208, 1957.
10. *Glazko A. J.* Epilepsia. *16*, 367, 1975.
11. *Horning M. G., Butler C. et al.* Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., *6*, 565, 1973.
12. *Karlen B., Garle M. et al.* Eur. J. Clin. Pharm., *8*, 359, 1975.
13. *Miller C. A., Long L. M.* J. Am. Chem. Soc., *75*, 6256, 1953.
14. *Pettersen J. E.* Biomed. Mass Spectrom., *5*, 601, 1978.
15. *Remmer H.* Z. Gastroenterol., *6*, 362, 1977.
16. *Swinyard E., Brown W., Goodman L.* J. Pharmacol. and Exp. Ther., *106*, 313, 1952.
17. *Tanayma S., Shirakawa J.* Xenobiotica, *4*, 33, 1974.
18. *Woodbury D. M., Penry J. K.* In: Antiepileptic drugs. New York, 1972.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVII, № 2, 1984

УДК 577.157.611.61

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ГЛУТАМИНАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ КОРЫ ПОЧЕК КРЫС

В. С. ОГАНЕСЯН, Л. Л. БАДАЛЯН, К. Д. БЕДЖАНЯН

Установлено, что 3,3',5-трийодтиреоуксусная кислота (T_3УК) слабо стимулирует глутаминазную активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ) и сильно подавляет гидролиз L-гамма-глутамил-п-нитроанилида (ГГПН), а тироксин (T_4), 3,3'5-трийодо-L-тиронин (T_3) и 3,5-дийодо-L-тиронин (T_2) практически не влияют на активность фермента. Однако в присутствии малеата, который многократно повышает глутаминазную активность ГГТФ, T_3УК оказывает сильное тормозящее действие. Показано, что в действии T_3УК на различные каталитические проявления ГГТФ в одних случаях проявляется сходство с эффектами малеата и аминокислот, в других — принципиальные отличия.

Ключевые слова: почки, ГГТФ, гормоны тиреоидные, глутамин.

ГГТФ занимает ключевую позицию в метаболизме глутатиона и родственных ему соединений [1, 6, 7]. Это мембраносвязанный фермент, выполняющий в организме множество функций. Исследование катализируемых ею реакций показало, что ГГТФ осуществляет реакцию