



УДК 577.12:591.4.05

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОГЕНА В ГОЛОВНОМ МОЗГУ ПРИ ДЕЙСТВИИ ИПРАЗИДА И ТУБАЗИДА; НОВЫЙ АСПЕКТ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ

СУДЖЯН Ц. М.

Государственный медицинский институт, Ереван

Установлено, что при внутрибрюшинном введении белым крысам производных гидразина—ингибиторов МАО (ипразида и др.) и тубазида (метаболита ипразида) наблюдается увеличение активности I- и D-форм гликогенсинтазы в различных субклеточных фракциях мозга. Под влиянием ипразида в мозгу повышается также количество гликогена, сопровождающееся снижением содержания глюкозы. Между тем введение негидразинового ингибитора МАО—трансамина не изменяло активности фермента и содержания гликогена и глюкозы. Рекомендовано применение производных гидразина, в частности ипразида или тубазида, при сочетании депрессивных состояний или туберкулеза с диабетом.

Головной мозг характеризуется чрезвычайно высокой интенсивностью течения физиологических процессов и метаболизма при сравнительно ограниченной собственных источников энергии и, следовательно, зависимостью от поступления энергетических ресурсов извне, а также высокой чувствительностью нервной ткани к дефициту кислорода. Поэтому изучение особенностей метаболизма гликогена в мозгу привлекает большое внимание. Следует заметить, что в тканях мозга выявлена взаимосвязь превращений углеводов с метаболизмом многих аминов [1]. Ингибиторы МАО, подавляя окислительное дезаминирование, способствуют их накоплению в организме, причем преимущественно в мозгу [2]. В то же время применение ингибиторов МАО как факторов, необходимых для изучения молекулярных механизмов переключения метаболических путей и биосинтетических реакций в мозгу, оправдано также их использованием в психиатрии в качестве антидепрессантов.

В настоящей работе представлены данные по изучению особенностей метаболизма гликогена в головном мозгу при действии психотропных веществ—ипразида (1-изоникотиноил-2-изопропилгидразина) и трансамина (транс-2-фенилциклопропиламина) из группы ингибиторов МАО, а также применяемого при лечении туберкулеза одного из продуктов метаболизма ипразида в организме—тубазида (1-изоникотиноилгидразин), не являющегося ингибитором МАО.

Исследования проводили на белых крысах-самцах. Ипразид, трансамин и тубазид вводили в физиологическом растворе внутривенно. Через 16 ч после введения ипразида в дозе 10 мг/100 г массы животного и через 4 ч после введения трансамина (1 мг/100 г) крыс фиксировали замораживанием. Тубазид вводили за 10 и 16 ч до замораживания животных в дозах, эквивалентных дозам ипразида. В опытах *in vitro* изучаемые вещества вносили в среды в концентрациях, рассчитанных на массу ткани, в соответствии с опытами *in vivo*. Определение содержания гликогена проводили методом Кегг [3] в модификации LeBaron [4]. Содержание глюкозы определяли по методу Somogyi в видоизменении Nelson [5]. Выделение гликогенсинтазы (ГС) (UDP-глюкоза: гликоген 4- α -глюкозилтрансфераза; КФ 2.4.1.11) из субклеточных фракций мозга и определение ее активности проводили методами Leloir Goldemberg [6] и Villar-Palasi, Rosell-Perez [7]. Пируваткиназу (КФ 2.7.1.40), используемую при определении активности ГС, выделяли из мышц кролика и очищали методом Leloir, Goldemberg [6]. Общую активность ГС определяли в присутствии глюкозо-6-фосфата, а ее I-формы — без него. По разности общей активности и I-формы судили об активности D-формы фермента. Содержание белка определяли по Lowry и соавт. [8].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали (табл. 1), что введение гидразинового ингибитора МАО—ипразида приводило к увеличению активности ГС, ее I-формы во фракции ткани мозга, выделенной при 41000g (промытый осадок), повышению содержания гликогена и понижению содержания глюкозы, между тем негидразиновый ингибитор МАО—трансамин не оказывал заметного влияния на ак-

Таблица 1

Активность I- и D-форм гликогенсинтазы (ГС) во фракции, выделенной из ткани мозга при 41000g, и содержание гликогена и глюкозы при введении ипразида и трансамина

Условия опыта	Активность ГС, нмоль UDP/мг белка/мин		Активность I-формы, % от общей	Содержание	
	I+D-формы	I-форма		гликогена	глюкозы
				(мкмоль глюкозы / г ткани)	
Контроль	35,62 \pm 0,38 (10)	3,06 \pm 0,11 (10)	8,5	3,73 \pm 0,05 (15)	1,320 \pm 0,024 (15)
Ипразид	39,05 \pm 0,61*** (10)	3,74 \pm 0,11** (10)	9,5	4,25 \pm 0,08*** (11)	1,140 \pm 0,041* (15)
Трансамин	34,98 \pm 0,38* (10)	2,95 \pm 0,11* (10)	8,3	3,89 \pm 0,06* (8)	1,29 \pm 0,08* (12)

Примечание. В табл. 1—2 в скобках—число опытов. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

тивность ГС и на содержание гликогена и глюкозы в мозгу. После введения ипразида активность ГС увеличивалась также и во фракции мозга, выделенной при 2000g (надосадочный слой гомогената) и 25000g (промытый осадок) ($p < 0,01$), а после введения трансамина не изменялась.

Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что именно ипразид оказывал влияние на биосинтез гликогена, ибо транс

амин, являющийся также ингибитором MAO, но не производным гидразина, оказался неактивным. С целью проверки выдвинутого суждения изучали влияние возможных продуктов превращения ипразида на активность ГС, ее I- и D-форм. Ипразид в организме распадается гидролитическим путем или посредством окисления [9]. Показано [10], что продукты гидролитического распада ипразида в мозгу кролика не изменяли содержания гликогена. В связи с этим можно допустить, что в мозгу не происходит расщепления ипразида гидролитическим путем. Одним из продуктов окисления ипразида является тубазид [11]. При его введении в наших опытах в количествах, эквимолярных ипразиду, за 16 ч до начала опыта при отсутствии сдвигов в общей активности ГС имело место некоторое увеличение активности ее I-формы ($p < 0,05$). Нельзя исключить возможность, что тубазид может действовать быстрее ипразида, поэтому в дальнейшем его вводили за 10 ч до начала опыта и обнаружили значительное увеличение активности обеих форм ГС ($p < 0,01$). Можно допустить, что в организме крыс превращение ипразида в тубазид происходит в течение примерно 6 ч, и действие ипразида на биосинтез гликогена в мозгу опосредовано через образование тубазида.

Для решения этого вопроса были поставлены опыты *in vitro*. Они показали (табл. 2), что в присутствии ипразида при 30-минутной ин-

Таблица 2

Активность гликогенсинтазы (нмоль UDP/мг белка) во фракции, выделенной из ткани мозга при 25000g, под влиянием ипразида и тубазида в опытах *in vitro*

Условия опыта	Время инкубации, мин		
	10	20	30
Контроль	230,0±8,7 (10)	480,0±15,0 (12)	735,0±48,0 (12)
Ипразид	100,6±2,7*** (15)	340,0±9,5*** (14)	545,0±11,0** (15)
Тубазид	283,3±6,3*** (14)	460,0±13,0* (15)	630,0±27,0* (15)

кубации во фракции мозга, выделенной при 25000g, активность ГС уменьшалась; наличие же в среде тубазида приводило к значительной активации фермента уже при 10-минутной инкубации. При изучении влияния тех же веществ на активность обеих форм ГС во фракции мозга, выделенной при 41000g, оказалось, что после 15-минутной инкубации с ипразидом было отмечено уменьшение общей активности фермента ($p < 0,01$) при отсутствии изменений со стороны ее I-формы ($p > 0,5$), то есть влияние ипразида в условиях *in vitro* оказалось противоположным его эффекту в опытах *in vivo*. При инкубировании с тубазидом на протяжении 30 мин активность I- и D-форм ГС во фракции мозга, выделенной при 41000g, увеличивалась.

Таким образом, один из продуктов метаболизма ипразида в организме—тубазид, не являющийся ингибитором MAO, в эквимолярных

ипразиду количества вызывал заметное повышение активности ГС, ее I- и D-форм. Исходя из того, что тубазид оказывал активизирующее действие на биосинтез гликогена мозга при введении его в организм через 10 ч, то есть на 6 ч раньше, чем после введения ипразида (через 16 ч), и, имея в виду, что в опытах *in vitro* увеличение общей активности ГС, ее I- и D-форм происходило только под влиянием тубазида, можно заключить, что специфическое действие на биосинтез гликогена мозга самого ипразида, расщепляющегося с образованием тубазида, в действительности, осуществляется лишь последним.

Повышение в мозгу содержания гликогена под влиянием ипразида (тубазида) в сочетании с понижением в нем количества глюкозы в результате увеличения активности ГС и ее I-формы позволили нам выдвинуть предположение о возможной индукции биосинтеза гликогена в мозгу ипразидом (тубазидом), подобно действию инсулина. В ряде исследований [12, 13] получены данные о стимулирующем действии инсулина на синтез гликогена также и в головном мозгу. Сравнительно недавно выявлено [14], что концентрация инсулина в мозгу крыс превосходит его содержание в крови примерно в 25 раз. О физиологической роли инсулина в ЦНС свидетельствует наличие рецепторов этого гормона в нервной ткани. Gagliardino и соавт. [15] выявили потенцированное инсулином стимулирующее влияние иналамида (ингибитор МАО, так же, как и ипразид, относящийся к числу производных гидразина) на активность ГС печени крыс. Литературные данные [11] свидетельствуют об однотипности метаболизма ипразида в организме крыс и человека.

Все изложенное позволяет нам рекомендовать применение ипразида и лекарственных средств подобного действия, являющихся производными гидразина (иналамида и др.), при сочетании депрессивных состояний с диабетоподобными расстройствами. Ввиду выявления аналогичного влияния тубазида на биосинтез гликогена нами было предложено применение этого средства при сочетании туберкулеза с диабетом.

Применение производных гидразина, в частности ипразида и тубазида, при сочетании депрессии или туберкулеза с диабетом и диабетоподобными расстройствами в ряде лечебных учреждений Москвы и Еревана (Клиника нервных болезней I ММИ, Психоневрологический диспансер № 11 г. Москвы, Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ АрмССР и др.) позволило установить высокую эффективность предложенного способа лечения.

PECULIARITIES OF BRAIN GLYCOGEN METABOLISM UNDER
THE ACTION OF IPRONIAZID AND TUBAZID. THE NEW
ASPECT OF CLINICAL APPLICATION OF THESE
HYDRAZINE DERIVATIVES

SUDJIAN Ts. M.

State Medical School, Yerevan

Peculiarities of brain glycogen metabolism under the action of hydrazine derivatives—MAO inhibitors and tubazid (iproniazid metabolite) have been studied. The activity of I- and D-forms of glycogen synthase (GS) in brain subcellular fractions increased under these conditions. Transamine—MAO non-hydrazine inhibitor does not affect the activity of I and D-forms of GS. The content of glycogen increased and glucose reduced in the brain under the effect of iproniazid. The use of hydrazine derivatives is recommended at combination of depressive states with diabetes, in particular the use of iprazide or tubazid is recommended at the combination of tuberculosis with diabetes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mrsulja, Ražic L. M. J. Neurochem., v. 17, p. 821—822, 1970.
2. Neff N. H., Costa E. J. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 160, p. 40—47, 1933.
3. Kerr S. E. J. Biol. Chem., v. 116, p. 1—7, 1936.
4. LeBaron F. N. Biochem. J., v. 61, p. 80—85, 1955.
5. Nelson N. J. Biol. Chem., v. 153, p. 375—380, 1944.
6. Leloir L. F., Goldemberg S. H.—In: Methods in Enzymology, v. 5, p. 145—147, N. Y.—L., Acad. Press, 1962.
7. Villar-Paási C., Rosell-Perez M.—In: Methods in Enzymology, v. 8, p. 382—384 N. Y.—L., Acad. Press, 1966.
8. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. Chem., v. 193 p. 265—275, 1951.
9. Hsu K.—Y., Noda A., Iguchi S. J. Pharm. Dyn., v. 3, p. 620—627, 1980.
10. Мусяжковская А. А. Автореф. канд. дис., Киев, 1968.
11. Koechlin B., Iliev V. Annals N. Y. Acad. Sci., v. 8, p. 864—872, 1959.
12. Prasanna K. G., Subrahmanyam K. Endocrinology, v. 8, № 2, p. 1—6, 1968.
13. Schudt C. Fur. J. Biochem., v. 97, № 1, p. 155—160, 1979.
14. Havrankova J., Schmechel D., Roht J., Brownstein M. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, v. 75, p. 5737—5741, 1978.
15. Gagliardino J. J., Hernandez R. E., Rodriguez R. R., Lauri H. Amer. J. Physiol., v. 219, p. 314—317, 1970.

Поступила 16. III 1984