

Вплив натрійгалату і деяких інших поліфенолів на токсичну дію адреналіну

В. А. Барабой

Відділ радіобіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

В наших раніше проведених дослідженнях [1, 2] виявлено, що галати та інші поліфеноли, які мають Р-вітамінні властивості (рутин, кверцетин, комплекс чайних катехінів, галаскорбін, гесперидин, ескулетин тощо), подібно до адреналіну, збільшують рівень цукру крові у кроликів, гальмують спонтанну ритмічну активність ізольованих відрізків кишечника кроликів та знижують його тонус; збільшують амплітуду і частоту скорочень матки кроликів *in situ* і підвищують її тонус. Відомо, що адреналіноподібний ефект галатів виявляється лише при їх окисленні (попередньому або під час експерименту). Присутність продуктів окислення в препаратах галаскорбіну, катехінів, ескулетину, якими ми користувались, встановлена; в інших поліфенолах не виключена.

Аскорбінова кислота, яка подібно до поліфенолів має антиокислювальні властивості і стабілізує адреналін у крові [5, 8], в наших експериментах не виявила адреналіноподібного ефекту. Більш того, на ізольованих відрізках кишечника вона спричиняла навіть протилежний вплив, трохи збільшуючи амплітуду ритмічних скорочень.

Швидкість розвитку гіперглікемічного ефекту і впливу на матку та кишечник, а також двофазність дії на гладку мускулатуру свідчать про наявність самостійного, не опосередкованого через надниркові залози симпатоміметичного впливу поліфенолів на адренореактивні системи. Однак не можна виключити і стимуляції (в дослідях на цілісному організмі) викидання катехоламінів з надниркових залоз, а також стабілізуючої дії поліфенолів на ендогенний адреналін, тим більш, що деякі вказівки на це є в літературі [11, 12, 14].

В останні роки, крім раніше відомих аміноксидазного і хіноїдного шляхів перетворення катехоламінів, вивчено також механізм їх метоксилювання [7]: метильна група приєднується до фенільного гідроксилу в третьому положенні кільця з утворенням малоактивних продуктів (метанефрину, норметанефрину).

Ми звернули увагу на те, що властивості інгібітора катехол-о-метилтрансферази (КОМТ) — ферменту, що здійснює метоксилювання катехоламінів — має пірогалол [7, 9, 13] — дуже близький до галатів за своєю молекулярною структурою. Він відрізняється від галатів лише відсутністю карбоксильної групи. Крім того, в літературі є вказівки, що й інші поліфеноли, які мають Р-вітамінні властивості (катехін, кверцетин тощо) також діють як інгібітори КОМТ [10, 15, 16].

Оборотна блокада КОМТ, викликана пірогалолом або іншим інгібітором, уповільнює інактивацію адреналіну і таким чином збільшує

1. Барабой В. А.— Укр. бот.
2. Барабой В. А., Мол.
3. Бельский М. Л.— Эм.
- 1963, 152.
4. Даниленко В. С.— В с
5. Ладинская М. Ю., Р
- экспер. терапия, 1966, 10, 36.
6. Утевский А. М., Бут
7. Axelrod J.— Science, 198

нього. Заздалегідь окислений препарат (у фосфатному буфері з рН 8,0) вірогідно збільшив токсичність ($LD_{50} 7,0 \pm 0,35$). Таким чином, в наших дослідах інгібіторні властивості неокисленого пірогалолу не виявились досить чітко.

Натрійгалат (60 мг/кг) також був неефективним. Але попереднє окислення перетворило і його на досить активного інгібітора (LD_{50} зменшилась до $6,9 \pm 1,3$). Збільшення дози препарату до 300 мг/кг привело до посилення ефекту (див. таблицю). Вірогідне підвищення токсичності адреналіну ми спостерігали також при попередньому введенні чайних катехінів (очищений препарат, люб'язно наданий нам М. Н. Запрометовим), галаскорбіну та кверцетину. Такі Р-вітамінні препарати, як рутин, гесперидин також викликали деяке збільшення токсичності адреналіну.

Введення аскорбіату не впливало на токсичність адреналіну ($LD_{50} 9,7 \pm 0,8$), хоч антиокислювальні властивості аскорбінової кислоти досить виразні. Тому вірогідна інгібіторна активність галаскорбіну ($LD_{50} 7,5 \pm 0,9$), за нашими даними, зумовлена поліфенольним компонентом цього комплексного препарату. Отже, збільшення токсичності адреналіну при введенні поліфенолів не пов'язане безпосередньо з їх антиокислювальною дією, а є, як ми гадаємо, наслідком зворотної блокади КОМТ.

Попереднє введення в черевну порожнину мишей таніну викликало зменшення токсичності адреналіну ($LD_{50} 10,9 \pm 0,5$); цей ефект був особливо виразний у перші дві години, коли загинула лише одна миша (з шести в групі), яка одержала максимальну дозу адреналіну. Такий трохи несподіваний результат можна пояснити дубильними властивостями таніну і пов'язаним з цим пригніченням всмоктування адреналіну з черевної порожнини. Деяке зменшення токсичності адреналіну спостерігається також при введенні ескулетину і має, мабуть, ту ж природу. Ладинська та ін. [5] в дещо інших умовах експерименту також спостерігали подовження тривалості життя мишей при адреналіновому набряку легень завдяки попередньому, за 60 хв, введенню похідного ескулетину — ескуламіну.

Висновки

1. Всі досліджені поліфенольні препарати, за винятком таніну і ескулетину, в дозі 60 мг/кг збільшують токсичність адреналіну при введенні внутріочеревинно за 30 хв до адреналіну. Найбільш вірогідний ефект дають добре розчинні у воді натрійгалат, галаскорбін, комплекс катехінів, пірогалол, а також кверцетин.

2. Завдяки низькій власній токсичності цих препаратів їх вплив на токсичну дію наступного введення адреналіну слід пояснити зворотною блокадою КОМТ — катехол-о-метилтрансферази — фермента, що зумовлює метоксилювання молекули адреналіну та її інактивацію.

3. Інгібіторна активність натрійгалату і пірогалолу вірогідно підвищується завдяки попередньому окисленню цих препаратів.

Література

1. Барабой В. А. — Укр. біохім. журн., 1965, 37, 579.
2. Барабой В. А., Молдавская С. И. — Врачебное дело, 1966, 1, 71.
3. Бельский М. Л. — Элементы колич. оценки фармакол. эффекта. Медгиз, М., 1963, 152.
4. Даниленко В. С. — В сб.: Фармакол. и токсикол., Киев, «Здоров'я», 1964, 1, 54.
5. Ладинская М. Ю., Рудакова И. С., Чернуха М. — Патол. физиол. и экспер. терапия, 1966, 10, 36.
6. Утевский А. М., Бутом М. Л. — Бюлл. exper. биол. мед., 1941, 5—6, 302.
7. Axelrod J. — Science, 1957, 126, 400; Physiol. Revs., 1959, 39, 75.

8. Bacq Z. M.—Arch. Intern. Physiol., 1936, 42, 340.
9. Biscardi A. M., Izquierdo J. A.—Rev. soc. argent. biol., 1961, 37, 293.
10. Dominguez A. E., Voglia V. R.—Rev. soc. argent. biol., 1963, 39, 330.
11. Lavollay J.—Compt. Rend. Acad. sci., 1944, 219, 318.
12. Мартин Г.—В сб. Биофлавоноиды и проницаемость капилляров, ИИЛ, 1957, 23.
13. Nukada T., Matsuoku M., Imaizumi R.—Japan J. Pharmacol., 1962, 12, 57.
14. Parrot J. L., Cotereau H.—Arch. Intern. Physiol., 1946, 54, 197.
15. Ross S. B., Haljasmaa O.—Acta pharmacol. et toxicol., 1964, 21, 205.
16. Udenfriend S., Creveling C. R., Ozaki M., Daly J. W., Witkop W.—Archiv Biochem., 1959, 84, 249.
17. Wylie D. W., Archer S., Arnold A.—J. Pharm. exp. Ther., 1960, 130, 239.

Надійшла до редакції
22.VII 1966 р.

Влияние натрийгаллата и некоторых других полифенолов на токсическое действие адреналина

В. А. Барабой

Отдел радиобиологии Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Резюме

Ингибиторные свойства пирогаллола в отношении катехол-о-метилтрансферазы — фермента, осуществляющего метоксилирование катехоламинов, проявляются, в частности, в увеличении токсичности адреналина, введенного через 20—30 мин после ингибитора. Пользуясь этим показателем, автор исследовал наличие и степень ингибиторной активности у ряда растительных полифенолов, обладающих Р-витаминной активностью и близких по химической структуре к пирогаллолу.

Достоверно повышали токсичность адреналина такие хорошо растворимые в воде полифенолы, как натрийгаллат, пирогаллол, галаскорбин, комплекс катехинов чая. Плохо растворимые кверцетин, рутин, гесперидин давали менее выраженный эффект. Танин и, в меньшей степени, эскулетин при внутрибрюшинном введении перед адреналином снижали его токсичность, очевидно, вследствие замедления всасывания адреналина из брюшной полости под влиянием дубящего действия препаратов. Ингибиторные свойства натрийгаллата достоверно возрастают с увеличением его дозировки (с 60 до 300 мг/кг) и при предварительном его окислении.

Effect of Sodium Gallate and Some Other Polyphenols on Adrenalin Toxic Action

V. A. Baraboi

Department of radiobiology of the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

Inhibitory properties of pyrogallol concerning catechol-o-methyltransferase — enzyme realizing methoxylation of catecholamines are manifested, in particular, in the increased toxicity of adrenalin administrated 20—30 min. after inhibitor.

Using this criterion, the author studied the presence and degree of inhibitory activity in a number of plant polyphenols having P-vitaminous activity and close by their chemical structure to pyrogallol.

Such readily water-soluble polyphenols as sodium gallate, pyrogallol, galascorbin, a set of tea catechins definitely increased adrenalin toxicity. Poorly soluble quercetin, rutin, hesperidin produced less pronounced effect. Tannin and, to a less extent, esculentin intraperitoneally injected before adrenalin decrease toxicity of the latter probably due to the inhibition of adrenalin absorption from the peritoneal cavity under tanning effect of these preparations. Inhibitory properties of sodium gallate increase reliably with the increase of its dosage (from 60 to 300 mg/kg) and its preliminary oxidation.

Про комбіновану стійкість еритроцитів

Кафедра патології

Змішане ураження органів кровообігу — часто спостережуване явище. При цьому поєднання двох факторів створює якісно новий стан, змінюючи загальну реакцію організму на біг і іншого процесу. Поєднання факторів призводить до їх взаємного посилення, коли один процес мобілізується на другий.

Раніше нами було встановлено, що при втраті ваги тіла, поєднанні з фізичною навантаженням, у кроликів знижується рівень кислоти у надниркових залозах, що є сильнішим, ніж при опіку.

У цьому дослідженні вивчено впливу опіку на зміну кислотно-основних властивостей еритрограм, фізико-хімічних властивостей крові, так і при кровотворенні.

Методика кислотно-основного вивчення усієї маси крові в даному часом було введено в еритрограм з урахуванням для чого було внесено зміни в методику одержання дифузії.

Методика кислотно-основних змін властивостей еритрограм [3], адаптація до гіпоксії [4, 16], порушення функцій опіку [14].

Досліди провадилися з еритрограм та обчислення літика описані нами раніше.

Нами було встановлено, що близько 15% поверхні тіла, помітних змін кислотно-основного стану за 24 год і мають характер визначення впливу крові, що й при цьому втручанні.