

Вплив натрійгалату і деяких інших поліфенолів на токсичну дію адреналіну

В. А. Барабай

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 гиперглікемічного ефекту і впливу на матку та кишечник, а також двофазність дії на гладку мускулатуру свідчать про наявність самостійного, не опосередкованого через надніркові залози симпатоміметичного впливу поліфенолів на адренореактивні системи. Однак не можна виключити і стимуляції (в дослідах на цілісному організмі) викидання катехоламінів з надніркових 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 галової кислоти 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

його токсичність. За даними Уайлі та ін. [17], загибель щурів від набряку легень відбувається при внутрівенозному введенні значно менших доз адреналіну, якщо його введенню передувала ін'єкція того чи іншого інгібітора КОМТ. На фоні введення пірогалолу ($40 \text{ мг}/\text{кг}$) LD_{50} адреналіну знизилася з $45,0 \pm 7,5$ до $22,0 \pm 3,4 \text{ мг}/\text{кг}$; ефект катехолу ($10 \text{ мг}/\text{кг}$) проявився в зниженні LD_{50} адреналіну до $19,5 \pm 2,1$; галової кислоти ($400 \text{ мг}/\text{кг}$) до $25,5 \pm 7,7 \text{ мг}/\text{кг}$. Таким чином, використовуючи адреналіновий набряк легень як експериментальну модель, можна оцінити ефективність різних інгібіторів КОМТ.

Методика дослідження

Досліди проводились на 640 лабораторних мишиах вагою 18—22 г. Адреналін у розчині 1 : 1000 вводили мишиам внутрічревинно негайно після розкриття ампули в дозах: 5,0; 7,5; 10,0; 12,5 і 15,0 $\text{мг}/\text{кг}$. Загибель тварин фіксували через 2 год і 1 добу після введення адреналіну. В дослідних групах за 30 хв до введення адреналіну мишиам внутрічревинно вводили один з поліфенолів: натрійгалат (60 або 300 $\text{мг}/\text{кг}$), комплекс катехінів чаю, кверцетин, рутин, галаскорбін, ескулетин, гесперидин, а також пірогалол, танін і аскорбінат натрію (всі в дозах 60 $\text{мг}/\text{кг}$), в об'ємі 0,2 мл на кожну мишу. Доза усіх препаратів була значно нижче мінімально токсичної. Отже, збільшення токсичності адреналіну при спільному його застосуванні з поліфенолами не можна пояснити токсичною дією останніх. На кожну з доз адреналіну приходилося від шести до 10—20 тварин. Визначення LD_{50} адреналіну (контрольний дослід) було виконано на початку, в середині та в кінці роботи; всі варіанти дослідів з натрійгалатом повторювали двічі. Дані однорідних дослідів підсумовували і обробляли статистичним методом. Окислення розчинів натрійгалату і пірогалолу з pH 8,0 досягали п'ятихвілинним продуванням повітря через розчин безпосередньо перед введенням.

LD_{50} ми обчислювали за методом Беренса, середню помилку та довірчі межі — за методом Беренса і Шлоссер [3]. Показники загибелі тварин через добу після введення адреналіну обробляли статистичним методом.

Результати дослідження та їх обговорення

Одержані результати підсумовано в таблиці. В наших умовах експериментів токсичність адреналіну для мишей визначено величиною $\text{LD}_{50} 9,9 \pm 0,3 \text{ мг}/\text{кг}$, яка близька до відомої з літератури ($10,2 \text{ мг}/\text{кг}$ [4]). Пірогалол (Харківського заводу хімреактивів) при введенні за 30 хв до адреналіну, в дозах 60 $\text{мг}/\text{кг}$, дещо підвищив токсичність остан-

Вплив попереднього введення деяких поліфенолів на токсичність адреналіну у мишей

Препарат	Доза препарату ($\text{мг}/\text{кг}$)	Кількість мишей у групі	LD_{50}	Достовірність різниці від LD_{50} адреналіну	
				t	p
Натрійгалат	—	100	$9,9 \pm 0,3$	—	—
	60	50	$9,1 \pm 0,8$	0,94	0,05
	300	50	$7,0 \pm 1,1$	2,58	0,05
Натрійгалат окислений	60	50	$6,9 \pm 1,3$	2,28	0,05
	300	50	$5,4 \pm 1,6$	2,68	0,05
Пірогалол	60	50	$8,9 \pm 0,8$	1,18	0,05
Пірогалол окислений	60	50	$7,0 \pm 0,35$	8,05	0,05
Комплекс катехінів	60	30	$6,75 \pm 1,0$	3,00	0,05
Кверцетин	60	30	$6,9 \pm 1,2$	2,44	0,05
Рутин	60	30	$8,4 \pm 1,8$	0,67	0,05
Галаскорбін	60	30	$7,5 \pm 0,9$	2,53	0,05
Аскорбінат натрію	60	30	$9,7 \pm 0,8$	0,125	0,05
Гесперидин	60	30	$8,6 \pm 1,5$	0,70	0,05
Танін	60	30	$10,3 \pm 1,6$	0,44	0,05

нього. Заздалегідь окислені вірогідно збільшив токсичність дослідах інгібіторів власне досить чітко.

Натрійгалат ($60 \text{ мг}/\text{кг}$) окислення перетворилося в зменшилась до $6,9 \pm 1,3$, що вело до посилення ефективності адреналіну між різними катехінів (очищений прометовим), галаскорбін, як рутин, гесперидин та адреналін.

Введення аскорбінату ($\text{LD}_{50} 9,7 \pm 0,8$), хоч антиоксидантні дози досить виразні. Тому $\text{LD}_{50} 7,5 \pm 0,9$, за нашими даними цього комплексного засобу адреналіну при введенні антиокислювальною дією блокади КОМТ.

Попереднє введення аскорбінату зменшує токсичність адреналіну особливо виразний у першій дозі (з шести в групі), яка одночасно з трохи несподіванім результатом зменшує токсичність адреналіну при введенні антиокислювальною дією блокади КОМТ. Допомагається також при введенні Ладинська та ін. [5] в дозі 100 мг/кг аскорбінату під час набряку легень завдяки ескулетину — ескуламіну.

1. Всі досліджені препарати зменшують токсичність адреналіну, в дозі 60 мг/кг введені внутрічревинно. Ефекти дають добре розчинені катехінів, пірогалол, а також

2. Завдяки низькій власній токсичній дії наступного блокадою КОМТ — катехінів, пірогалол, а також

3. Інгібіторна активність вищується завдяки попередньому введенням

- Барабой В. А.—Укр. біохем., 1963, 152.
- Даниленко В. С.—Вестн. Акад. мед. наук України, 1966, 10, 86.
- Ладинская М. Ю., Руденко Н. А.—Акад. мед. наук України, 1966, 10, 86.
- Утевский А. М., Бутовский А. А.—Бюл. Акад. мед. наук України, 1966, 10, 86.
- Axelrod J.—Science, 1959, 134, 1253.

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

Натрійгалат (60 мг/кг) також був неефективним. Але попередне окислення перетворило і його на досить активного інгібітора ($ЛД_{50}$ 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 аскорбінату не впливало на токсичність адреналіну ($ЛД_{50} 9,7 \pm 0,8$), хоч антиокислюальні властивості аскорбінової кислоти досить виразні. Тому вірогідна інгібіторна активність галаскорбіну ($ЛД_{50} 7,5 \pm 0,9$), за нашими даними, зумовлена поліфенольним компонентом цього комплексного препарату. Отже, збільшення токсичності адреналіну при введенні поліфенолів не пов'язане безпосередньо з їх антиокислюальною дією, а є, як ми гадаємо, наслідком зворотної блокади КОМТ.

Попередне введення в черевну порожнину мишій таніну викликало зменшення токсичності адреналіну ($ЛД_{50} 10,9 \pm 0,5$); цей ефект був особливо виразний у перші дві години, коли загинула лише одна міша (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 мішней 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. Беленыйский М. Л.—Элементы колич. оценки фармакол. эффекта. Медгиз, М., 1963, 152.
4. Даниленко В. С.—В сб.: Фармакол. и токсикол., Київ, «Здоров'я», 1964, 1, 54.
5. Ладинская М. Ю., Рудакова И. С., Чернуха М.—Патол. физiol. и экспер. терапия, 1966, 10, 36.
6. Утевский А. М., Бутом М. Л.—Бюлл. экспер. 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. Lavallay J.—Compt. Rend. Acad. sci., 1944, 219, 318.
12. Мартин Г.—В сб. Биофлавоноиды и проницаемость капилляров, ИИЛ, 1957, 23.
13. Nukada T., Matsuoka 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 натрийгальата 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-*o*-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 натрийгальлат, 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 натрийгальата 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, gesperidin produced less pronounced effect. Tannin and, to a less extent, esculetin 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 на стійкість еритропоєз

Кафедра патологічної

Змішане ураження охоплює крововтрати — часто спосібствуючи якісно новий стадії змінюючи загальну реакцію і іншого процесу. Потрібно призводить до їх взаємного коли один процес мобілізації процесу.

Раніше нами було встановлено (від ваги тіла), поєдання тіла), у кроликів зниження кислотності у надніркових зачленах сильніше, ніж при опіку.

У цьому дослідженні більш детально вивчено вплив опіку на кислотні еритрограми, які фізико-хімічні властивості опіку, так і при крововтраті.

Методика кислотних вимірювань усієї маси тіла часом було введено еритрограм з урахуванням для чого було внесено певну методику одержання диференційованої.

Методика кислотних змін властивостей еритропоєз [3], адаптація до гіпоксії [4, 16], порушення функції опіку [14].

Досліди проводилися на еритрограмах та обчислених літико-методиках, описані нами раніше.

Нами було встановлено, що близько 15% поверхні тіла має помітних змін кислотної стисливості за 24 год і мають характер визначення впливу крововтрати, що й при цьому втрата