

С. Д. БАЛАХОВСКИЙ, Д. Е. РЫВКИНА и Н. Н. ДРОЗДОВА

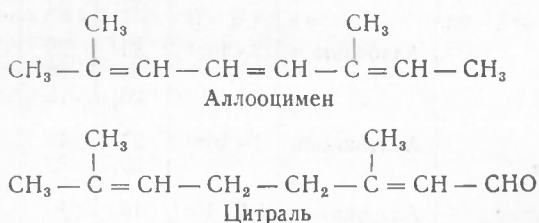
**О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ВЕЩЕСТВ, РОДСТВЕННЫХ
ВИТАМИНУ А, В СВЯЗИ С ИЗМЕНЕНИЕМ ИХ СТРОЕНИЯ**

АНТИГИСТАМИННАЯ АКТИВНОСТЬ АЛЛООЦИМЕНА

(Представлено академиком А. И. Опариным 20 XI 1952)

Как было показано раньше, витамин А и ряд близких к нему веществ, в частности цитраль, обладают антигистаминной активностью (1). Из дальнейших исследований выяснилось, что молекула цитраля может быть частично перестроена без значительного изменения этой активности. Интерес такого рода исследований определяется не только теоретическими, но и практическими соображениями, поскольку ряд близких к витамину А веществ обладает (2, 3) замечательным местным истинно анальгетическим действием, т. е. снимает боль, не нарушая чувствительности тканей, в частности не нарушает болевой чувствительности. Как известно, цитраль приобрел большое практическое применение в медицине.

В настоящем сообщении мы покажем, что антигистаминная активность молекулы типа цитраля оказывается резко повышенной при введении дополнительной двойной связи с одновременным уничтожением карбонильной группы: в наших опытах мы сравнивали антигистаминную активность цитраля с соответственной активностью аллооцимена. Сопоставление формул этих веществ



показывает, что аллооцимен отличается от цитраля наличием метильной группы вместо альдегидной и наличием дополнительной двойной связи между 4-м и 5-м углеродными атомами, в результате чего в аллооцимене содержится система из 3 сопряженных двойных связей.

Для определения антигистаминной активности исследуемых веществ перед опытом из них готовились водноколлоидные растворы прибавлением дистиллированной воды к соответственному количеству 100 мг% раствора аллооцимена или 1% раствора цитраля в спирту.

Поскольку аллооцимен принадлежит к числу весьма сильно окисляющихся веществ, спиртовой раствор аллооцимена, очищенного от пере-

кисей, был расфасован в вакуумные ампулы. Перед опытом ампула вскрывалась для приготовления коллоидного раствора. Раствор использовался в течение приблизительно 1 часа, так как активность его при стоянии на воздухе стремительно падает вследствие образования перекисей. Контрольными опытами было установлено, что спирт в концентрациях, соответствующих тем, которые получаются в наших растворах, антигистаминной активности не обнаруживает.

Антигистаминная активность оценивалась на изолированном отрезке кишки морской свинки при помощи обычной методики. К подвешенному в растворе Рингера отрезку прибавляли 0,2 г гистамина на 10 мл и записывали на кимографе сокращение кишки; затем к раствору Рингера прибавляли исследуемое вещество — раствор аллооцимена или раствор

Таблица 1

Сравнительное действие цитраля, аллооцимена и димедрола на сокращение отрезка кишки морской свинки (вызванное 0,2 γ гистамина в 10 мл раствора Рингера)

Длительность воздействия антигистамина на кишку	Вещество	Разведение	Прибавлено			Уменьшение сокращения в % к исходному	
			А. 0,2 γ гистамина	Б. 0,2 γ гистамина в присутствии антигистамина	В. 0,2 γ гистамина после отмыwania антигистамина	А — В	А — В
3 мин. первое	Цитраль	$2 \cdot 10^{-5}$	23	18	26	22	13
3 " "	"	"	13	4	11	70	15
10 " "	"	"	23	13	19	43	17
10 " "	"	"	26	18	15	31	42
10 " повторн.	"	"	27	10	—	63	—
3 мин. первое	Аллооцимен	$1 \cdot 10^{-5}$	28	3	22	89	22
3 " повторн.	"	"	22	1	11	95	50
3 " первое	Цитраль	"	55	43	52	22	5
10 " "	"	"	22	20	25	10	13
10 " повторн.	"	"	52	34	50	35	4
3 мин. первое	Цитраль	$2 \cdot 10^{-6}$	45	45	45	0	0
10 " повтор.	"	"	42	32	42	24	0
3 мин. первое	Аллооцимен	$2 \cdot 10^{-7}$	35	28	26	20	27
3 " "	"	"	22	18	15	18	32
3 " повторн.	"	"	20	4	4	80	80
3 мин. первое	Аллооцимен	$1 \cdot 10^{-7}$	57	45	53	21	7
10 " повторн.	"	"	55	32	37	42	33
15 " первое	Аллооцимен	$1,4 \cdot 10^{-8}$	16	10	14	38	12
15 " "	"	"	13	8	11	38	15
15 мин. первое	Аллооцимен	$1 \cdot 10^{-8}$	18	17	17	5	5
15 " "	"	"	10	10	10	0	0
15 мин. первое	Димедрол	"	13	1	3	92	77

цитраля для сравнения. Воздействие продолжалось в одних опытах 3 мин., в других — 10 мин. Далее без отмыwania антигистамина прибавляли 0,2 γ гистаминфосфата. Сокращение кишки тормозилось по сравнению с первоначальным. Разница высчитывалась в процентах от этого первоначального сокращения. После этого производилось отмыва-

ние антигистамина, и через 5 мин. снова наблюдали сокращения в ответ на ту же дозу гистамина.

В некоторых случаях отмечалось полное или почти полное восстановление сокращения. В других после отмывания кишки от антигистамина еще продолжалось торможение сокращения и возврата к исходному положению не происходило. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что полученные результаты в отношении цитраля по порядку величин совпадают с полученными в предыдущих опытах одним из нас с Н. А. Троицкой⁽³⁾. (Следует отметить, что, поскольку биологический метод определения принадлежит к числу приближенных, здесь речь идет только о порядке величин.)

Опыты, приведенные в табл. 1, показывают, что действие цитраля и аллооцимена усиливается при длительном повторном воздействии. Эти опыты показывают также, что аллооцимен значительно активнее, чем цитраль (на несколько порядков).

На основании предыдущих исследований мы вправе считать, что альдегидная группа не играет значительной роли в определении антигистаминной активности. Поэтому значительное, в несколько сот раз, возрастание антигистаминной активности аллооцимена по сравнению с цитралем следует отнести предположительно за счет появления третьей двойной связи, в результате чего появляется система из 3 сопряженных двойных связей.

Наши опыты показывают, что при 15-минутном инкубировании отрезка кишки с раствором аллооцимена, разведенного 1,4 : 100 000 000, получается вполне четкое торможение сокращения отрезка кишки (на 40%), что соответствует отношению гистамин : антигистамин приблизительно молекула на молекулу. Для сравнения мы привели опыт с синтетическим антигистамином — димедролом (бенадрил), который при меньшей концентрации (1 : 100 000 000) снимает на 92% сокращение отрезка кишки. Отметим, что по другим нашим исследованиям аллооцимен, подобно витамину А и цитралю, способен активировать как молекулярный, так и перекисный кислород — свойство, которое можно поставить в связь с антигистаминной и противоболевой (анальгетической) активностью этих веществ.

Поступило
8 X 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. Д. Балаховский, Е. В. Будницкая, *Клин. мед.*, **12**, 23 (1946)
² С. Д. Балаховский, там же, **3**, 392 (1935). ³ С. Д. Балаховский, Н. А. Троицкая, *Биохимия*, **15**, 3, 267 (1950).