

Zbigniew ŁASTOWSKI

### Niektóre własności farmakologiczne pirogalolu

Некоторые фармакологические свойства пирогалла

Some Pharmacological Properties of Pyrogallol

Problem amin katecholowych jest od szeregu lat przedmiotem szczególnie intensywnych badań. Rolę ich w procesach fizjologicznych oraz powiązania z działaniem farmakologicznym różnych leków można badać wieloma sposobami. Jednym z nich jest hamowanie metabolizmu tych amin, idącego głównie dwoma drogami — przez oksydacyjną dezaminację, przy udziale MAO oraz przez odkrytą przez Axelroda w r. 1958 (2) O-metylację przy udziale COMT. Inhibitory MAO stanowią od szeregu lat dużą grupę związków o istotnym znaczeniu teoretycznym i praktycznym. Dużo mniej danych istnieje na temat inhibitorów COMT (3, 5, 6, 7, 8). Jednym z nich jest znany pod tym względem pirogalol. Informacje z piśmiennictwa na temat jego własności farmakologicznych są ciągle skąpe (14, 16, 17, 18, 21).

W naszej pracy postanowiono zbadać na szeregu testach jego ewentualne działanie ośrodkowe.

#### METODYKA

Do badań użyto białych myszy szczepu Balb/C, wagi 18—23 g oraz szczurów białych szczepu Wistar, wagi 160—220 g, w obrębie jednego testu zawsze tej samej płci. Pirogalol handlowego pochodzenia wstrzykiwano w roztworze wodnym, przygotowanym bezpośrednio przed użyciem. Wykonano następujące badania:

1. LD<sub>50</sub> i.p. wg metody Lichtfielda i Wilcoxon'a (15). Czas obserwacji wynosił 48 godz.

2. Wpływ na ruchliwość spontaniczną badano na szczurach przy pomocy metody fotokomórkowej. Czas obserwacji wynosił 30 min. Zwierzęta umieszczano w klatkach pojedynczo rejestrując ilość ruchów w 30 i 60 min. od chwili dootrzewnowego podania pirogalolu w dawce 100 mg/kg.

3. Wpływ na działanie przeciwdrgawkowe. Szczury w grupach po 10 drażniono prądem elektrycznym (150 mA, 180 V, 0,3 sek.), bądź wstrzykiwano im kardiazol (90 mg/kg s.c.), w 30 min. po podaniu pirogalolu w dawce 100 i 200 mg/kg s.c., lub i.p. Obliczenia statystyczne wykonano testem Studenta.

4. Wpływ na narkozę heksobarbitalową (80 mg/kg i.p.) badano na szczurach. Pirogalol w dawce 100 i 250 mg/kg podawano i.p. w 30 min. przed narkotykiem. Długość narkozy oceniano od momentu zaniku do momentu powrotu odruchu postawy. Obliczenia statystyczne wykonano testem Studenta.

5. Określenie własności przeciwbólowych za pomocą „gorącej płytki” (temp. 56°C). Myszy po 10 w każdej grupie umieszczano na płytce w 30 i 120 min. po s.c. podaniu pirogalolu w dawce 100 i 500 mg/kg, rejestrując czas pojawienia się odruchu lizania przednich łap lub wyskoku.

6. Wpływ na temperaturę ciała oznaczano na szczurach po dawce 100 mg/kg s.c. podawanej raz lub dwukrotnie w odstępach dwugodzinnych. Pomiar wykonywano w odbyticy termometrem termistorowym co 30 min. do 2 godz., później co 1 godz. do 8 godz., wreszcie po 24 godz. Obliczenia statystyczne wykonano testem Studenta dla wyników uzyskanych w 6 godz. doświadczenia.

7. Wpływ na działanie chloropromazyny i rezerpiny badano przy użyciu trzech testów: katalepsji, ptozy i hipotermii. Katalepsję oceniano u myszy wg Zetlera i Mo'oga (22) i u szczurów wg Courvoisiera (9). Każda grupa liczyła po 10 myszy względnie 8 szczurów. Pirogalol był podawany w 4 godz. po rezerpinie (7,5 mg/kg i.p.) wzgl. w 1 godz. po chloropromazynie (3 mg/kg s.c.).

Ptoza rejestrowana była u myszy wg Rubina i współpr. (19) w grupach po 10. Pirogalol wstrzykiwano s.c. 100 mg/kg w 2 i 4 godz. po rezerpinie (5 mg/kg s.c.) wzgl. 1 godz. po chloropromazynie (3 mg/kg s.c.).

Wpływ na spadki ciepłoty po rezerpinie (5 mg/kg i.p.) względnie po chloropromazynie (7,5 mg/kg s.c.) badano jak wyżej opisano. Pirogalol wstrzykiwany był s.c. w 1 i 2 godz. po chloropromazynie wzgl. w 2 i 4 godz. po rezerpinie.

8. Wpływ na oko królika badano wkraplając 2% roztwór pirogalolu w 0,9% chlorku sodu.

#### WYNIKI

Toksyczność ostra. LD<sub>50</sub> dla myszy przy dootrzewnowym podaniu wynosi 760 mg/kg (644,4—908,2). W pierwszym okresie po podaniu następowało nieznaczne wzmoczenie ruchliwości zwierząt, które następnie przechodziło w uspokojenie.

Ruchliwość spontaniczna. Pirogalol w dawce 100 mg/kg wstrzyknięty dootrzewnowo zwiększa wyraźnie ruchliwość spontaniczną zwierząt. Uzyskane wyniki zestawiono w tab. 1.

Tab. 1. Wpływ pirogalolu na ruchliwość białych szczurów  
Effect of pyrogallol on the spontaneous activity of white rats

Średnia ilość ruchów		
Grupa kontrolna	Grupy doświadczalne	
	30 min. po podaniu	60 min. po podaniu
70	253	105

Najsilniejszy efekt obserwowano w okresie do 1 godz. Wzrost ruchliwości wynosił 365%. Po 1 godz. działanie było słabsze. Ruchliwość stanowiła 150% w stosunku do ruchliwości szczurów kontrolnych.

Działanie przeciwdrgawkowe. Pirogalol (100 i 200 mg/kg) nie wykazuje wpływu na drgawki wywołane drażnieniem prądem elektrycznym bądź wstrzyknięciem kardiazolu.

Wpływ na narkozę heksobarbitalową. Czas trwania narkozy u szczurów nie jest zmieniany przez uprzednie podanie pirogalolu w dawkach 100 i 250 mg/kg. Średni czas snu grupy kontrolnej wynosi 26,3 min. ( $S = \pm 10,5$ ), grupy po 100 mg/kg 26,6 min. ( $S = \pm 7,68$ ),  $p > 0,9$ , po 250 mg/kg 35,4 min. ( $S = \pm 3,63$ ),  $p > 0,4$ .

Działanie przeciwbólowe. Badany związek w ilości 100 i 500 mg/kg nie zmieniał reaktywności zwierząt rejestrowanej do 2 godz. Tab. 2 przedstawia średni czas reakcji w sek.

Tab. 2. Czas reakcji na bodziec bólowy u białych myszy po podaniu pirogalolu  
Reaction time on the pain stimulus in white mice after injection of pyrogallol

Grupa kontrolna		Grupy doświadczalne			
—		100 mg/kg s.c.		500 mg/kg s.c.	
30 min.	120 min.	30 min.	120 min.	30 min.	120 min.
7,6	9,0	7,9	9,3	6,6	10,7

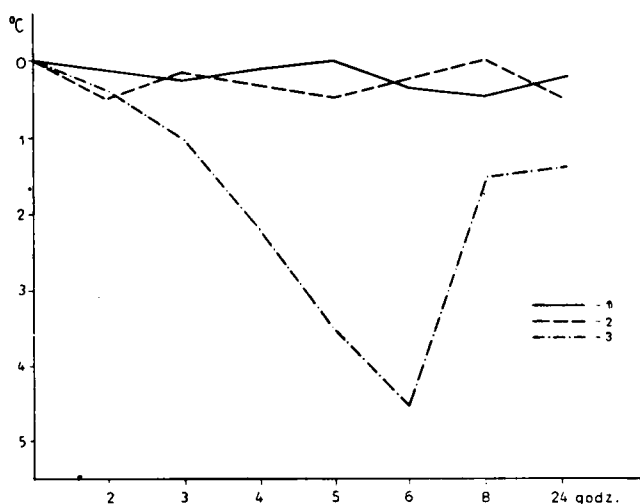
Wpływ na ciepłotę ciała. Jednorazowe podanie pirogalolu w dawce 100 mg/kg nie zmienia ciepłoty ciała białych szczurów. Natomiast 2-krotne podanie pirogalolu w tej samej dawce w odstępach 2-godzinnych wyraźnie obniża prawidłową ciepłotę ciała. Wyniki przedstawia ryc. 1. Najniższą temperaturę obserwowano w 6 godz. doświadczenia, gdzie spadki temperatury wynosiły  $4,5^{\circ}\text{C}$  ( $S = \pm 0,23$ ),  $p > 0,001$ .

Wpływ na działanie rezerpiny i chlorpromazyny. Na katalepsję chlorpromazynową pirogalol miał wpływ antagonistyczny. W grupie chlorpromazynowej ilość zwierząt kataleptycznych wynosiła 9 ( $S = \pm 0,5$ ), średnia ilość reakcji — 9; w grupie otrzymującej pirogalol 100 mg/kg — 8 ( $S = \pm 0,78$ ),  $p > 0,4$ , średnia ilość reakcji — 8,2; w grupie otrzymującej 50 mg/kg średnia ilość zwierząt kataleptycznych — 3 ( $S = \pm 0,91$ ),  $p > 0,01$ , średnia ilość reakcji — 5,7.

Na ptozę po obu neuroleptykach pirogalol w dawkach 50 i 100 mg/kg nie wpływa. Podobnie nie ulega zmianie kataleptyczne działanie rezerpiny.

Pirogalol nie zmieniał hipotermii u szczurów po chlorpromazynie lub rezerpinie, podany w dawkach 50 i 100 mg/kg raz lub dwukrotnie.

Działanie drażniące. Pirogalol w roztworze 2% nie wykazywał działania drażniącego na oku królika. Odruch źreniczny i rogówkowy pozostawał nie zmieniony.



Ryc. 1. Wpływ pirogalolu na ciepłotę ciała białych szczurów; 1 — sól fizjologiczna, 2 — pirogalol  $1 \times 100$  mg/kg s.c., 3 — pirogalol  $2 \times 200$  mg/kg s.c.  
Influence of pyrogallol on the body temperature of white rats; 1 — 0.9% sodium chloride, 2 — pyrogallol  $1 \times 100$  mg/kg subcutaneously, 3 — pyrogallol  $2 \times 200$  mg/kg subcutaneously

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

W większości testów pirogalol nie wykazywał działania ośrodkowego. Wyraźny efekt obserwowano jedynie w grupach z ruchliwością. Pobudzenie zwierząt może być wynikiem podniesienia poziomu amin katecholowych bądź własnego działania pirogalolu (10, 12, 16, cyt. 21). Na pierwszą możliwość wskazuje również osłabienie katalepsji po chlorpromazynie, obserwowane już poprzednio w naszym Zakładzie (17). Brak działania pirogalolu w innych testach sugeruje, że centralny wpływ tego inhibitora jest słaby, niezależnie od jego mechanizmu. Byłoby to zgodne z danymi z piśmiennictwa przypisującymi COMT mniejszą rolę w katabolizmie mózgowych katecholamin niż MAO (1, 4, 11, 13). Fakt, że pirogalol działa w dawkach większych słabiej niż w dawce mniejszej może być uważany za dowód małej jego specyficzności *in vivo* w stosunku do COMT (16, 17, 20). Uzyskane wyniki łącznie z danymi z piśmiennictwa wskazują na małą przydatność pirogalolu jako inhibitora COMT do badań *in toto* nad znaczeniem katecholamin w centralnym układzie nerwowym.

## PIŚMIENNICTWO

1. Armstrong M. D., Mc Millan A., Shaw K. N. F.: *Biochim. Biophys. Acta*, **25**, 422—423, 1957.
2. Axelrod J.: *Sci.*, **127**, 754—755, 1958.
3. Axelrod J.: *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanism*, Churchill, London 1960, 36—37.
4. Axelrod J., Kopin J. J., Mann J. D.: *Bioch. Biophys. Acta*, **36**, 576—577, 1959.
5. Axelrod J., Zaroche M. J.: *Sci.* **130**, 800—801, 1959.
6. Axelrod J., Tomchick R.: *Nature*, **184**, 2027—2029, 1959.
7. Bacq Z. M.: *Pharmacol. Rev.*, **1**, 1—26, 1949.
8. Bacq Z. M.: Gosselin L., Dresse A., Renson J.: *Sci.*, **130**, 453—454, 1959.
9. Courvoisier S., Ducrot R., Julou L.: *Psych. Drugs*, Elsevier, Amsterdam 1957, 373—377.
10. Crout J. R.: *Bioch. Pharm.*, **6**, 47—54, 1961.
11. Crout J. R., Creveling C., Udenfriend S.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **132**, 269—277, 1961.
12. Dresse A., Dumont S., Dall P.: *Compt. rend. soc. biol.*, **154**, 849—851, 1960.
13. Głowiński J., Axelrod J.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **143**, 43—49, 1965.
14. Izquierdo I., Merlo A. B.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **15**, 154—155, 1963.
15. Lichtfield J. T., Wilcoxon F.: *J. Pharmacol.*, **96**, 99—113, 1949.
16. Maitre L.: *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 1935—1946, 1966.
17. Maj J., Żebrowska I.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 439—448, 1966.
18. Merlo A. B., Izquierdo I., *J. Pharm. Pharmacol.*, **15**, 629—630, 1963.
19. Rubin B., Malone M., Wangh M., Burke J.: *J. Pharmacol.*, **120**, 125—127, 1957.
20. Udenfriend S., Creveling C. R.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **84**, 249—251, 1959.
21. Weil-Malherbe H., Posner S., Bowles B.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **132**, 278—286, 1961.
22. Zetler G., Moog F.: *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, **232**, 442—458, 1958.

Otrzymano 7 VI 1968.

## РЕЗЮМЕ

Исследовалось влияние пирогалла — ингибитора СМТ на центральную нервную систему подопытных животных. В результате проведенных опытов установлено, что пирогалол отчетливо повышает спонтанную моторную активность, понижает нормальную температуру тела, а также оказывает антагонистическое влияние на хлорпромазиновую каталепсию. Пирогалол не влияет на гексобарбиталовый наркоз, не имеет противоболевого и противосудорожного действия, а также не изменяет действия резерпина.

## SUMMARY

The effect of pyrogallol on the central nervous system of experimental laboratory animals was examined. Pyrogallol inhibits COMT, increases spontaneous motor activity, lowers the body temperature and has antagonistic effect on chlorpromazine catalepsy. Pyrogallol does not influence hexobarbital anaesthesia and exhibits neither analgesic nor anticonvulsive activity. This substance has no effect on the central reserpine activity.