

О ВЛИЯНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КРОЛИКОВ

В. СУЙ

Одним из существенных вопросов фармакотерапии больных туберкулезом является своевременное выявление и устранение побочных явлений, вызываемых стрептомицином, фтивазидом и препаратом ПАСК. Как известно, стрептомицин и фтивазид оказывают побочное действие на нервную систему, а ПАСК — на функциональное состояние пищеварительного тракта. Возможно, что причиной побочных явлений, вызываемых ПАСК, являются также изменения деятельности нервной системы [3, 7, 9].

В литературе встречаются некоторые данные о влиянии стрептомицина [10, 15] и фтивазид [12] на условные рефлексы. Однако нам не удалось обнаружить каких-либо данных для сравнения действия трех указанных препаратов. Относительно ПАСК подобных исследований нами не найдено вовсе, что же касается двух других препаратов, то здесь разными были как объекты, так и методы исследования. Поэтому изучение влияния названных лечебных препаратов на условнорефлекторную деятельность подопытных животных можно считать обоснованным.

Во-первых, мы пытались найти наименьшие дозы стрептомицина, фтивазида и ПАСК, оказывающие неблагоприятное влияние на условнорефлекторную деятельность кроликов при однократном применении. Во-вторых, для того, чтобы выявить и сравнить действие длительного применения стрептомицина, фтивазида и ПАСК на высшую нервную деятельность, нами было исследовано действие упомянутых препаратов при многократном их введении.

Методика

Работа проводилась по методике исследования дыхательного компонента условной реакции кролика на электрокожный раздражитель, разработанной Е. И. Люблиной [11]. Изменения дыхания регистрировались графически. Учитывая действие стрептомицина на восьмую пару черепномозговых нервов, мы исключили звуковой раздражитель и в качестве сильного положительного условного раздражителя использовали яркий свет электролампы (25 в). Слабым положительным раздражителем служил свет лампочки карманного фонаря, а дифференцировка на еще более слабый свет вырабатывалась другой такой же лампочкой. Следовательно, всего нами использовалось три световых раздражителя.

Все раздражители повторялись на протяжении одного опыта в одной и той же последовательности три раза. Промежутки между их включением составляли примерно 4 мин.

Кролик фиксировался на станке в положении лежа спиной вверх. Специальный металлический ошейник охватывал его шею сзади и с боков. Передние лапы

животного оставались свободными, а задние фиксировались в растянутом положении (одна — к станку, другая — к изометрическому силомеру).

Для закрепления условного рефлекса использовали электрокожное раздражение, подававшееся через 5—6 сек. после начала действия условного раздражителя и длившееся 0,08 сек. (при силе тока около 1 ма). Electroдами служили иглы, вколотые в кожную складку нижней трети голени.

Рефлексы вырабатывались и (позднее) исследовались 2—3 раза в неделю. Стереотип условных рефлексов считался выработанным, когда он правильно повторялся не менее 10 раз подряд.

После установления фона условнорефлекторной деятельности приступали к введению препарата. Опыты ставились до и после его введения.

Фтивазид и ПАСК вводили в ротовую полость кролика (зондом). Фтивазид вводили в виде 5%-ной взвеси, ПАСК в виде 25%-ного раствора. Стрептомицин, разведенный физиологическим раствором, вводили под кожу. Действие фтивазида на условные рефлексы исследовалось через 1¼—2 часа, а стрептомицина и ПАСК — через 35—45 мин. после введения.

Результаты опытов

Действие противотуберкулезных препаратов при однократном введении. Все три препарата испытывались на одних и тех же семи кроликах. При переходе от одного препарата к другому на каждом животном не менее семи дней ставились только контрольные опыты. Последовательность применения препаратов была различной для каждых 2—3 кроликов. Контрольная группа состояла из трех животных.

Определение пороговых доз для всех трех препаратов на первых подопытных животных начиналось с терапевтических доз или с доз, близких к терапевтическим: для стрептомицина 20 000 ЕД/кг, для фтивазида 100 мг/кг, для ПАСК 1 г/кг веса кролика. Однократное введение этих доз не вызывало неблагоприятных изменений в условнорефлекторной деятельности животных. В дальнейшем мы начинали опыты уже с увеличенных доз (стрептомицин — 50 000 ЕД/кг, фтивазид — 125 мг/кг, ПАСК — 1,5 г/кг). *При очередном однократном введении препарата доза увеличивалась для стрептомицина на 25 000 ЕД/кг, для фтивазида на 25 мг/кг и для ПАСК на 0,5 г/кг по сравнению с предыдущей. В табл. 1 приведены наименьшие (пороговые) дозы, вызвавшие нарушения условнорефлекторной деятельности кроликов в условиях наших опытов.

Таблица 1

Пороговые дозы противотуберкулезных препаратов при однократном введении

№ кролика	Доза		
	фтивазида, мг/кг	стрептомицина, ЕД/кг	ПАСК, г/кг
16	125	50 000	1,5
23	125	75 000	2
17	150	125 000	2
13	175	75 000	1,5
15	175	75 000	2
5	275	175 000	2
9	400	75 000	2,5

Пороговыми явлениями после подкожного введения соответствующей дозы стрептомицина были ослабление или выпадение ответа на слабый, а в единичных случаях — и на сильный положительный раздражитель. Как правило, в этом же стереотипе имело место растормаживание дифференцировки. При этом можно было наблюдать, что у части кроликов в ходе проведения опыта изменялась реакция на один и тот же раздражитель. Для примера представлены пневмограммы кролика № 16 от 15 IV 1958 г. (фиг. 1).

Как видно из рисунков, до введения стрептомицина условные рефлексы кролика были четкие, с правильными силовыми отношениями. После подкожного введения 50 000 ЕД/кг стрептомицина в начале исследования, в первом стереотипе, положительные условные рефлексы отсутствовали. При повторении стереотипа наблюдались ответы на все раздражители, хотя на отрицательный раздражитель реакция была наименьшей. При третьем повторении стереотипа наиболее выраженная реакция отмечалась на слабый положительный раздражитель.

После введения пороговой дозы фтивазида у всех кроликов наблюдалось снижение или выпадение слабого, а у некоторых и сильного положительного условного рефлекса. Одновременно можно было заметить, что дифференцировка, как правило, в течение опыта не нарушалась. В качестве примера приводим пневмограммы кролика № 17, полученные 27 I 1958 г. (фиг. 2).

Из рисунков видно, что у этого кролика до введения фтивазида положительные рефлексы были четкими и сильными. После введения фтивазида (150 мг/кг) реакция на слабый положительный раздражитель отсутствовала, а на сильный положительный раздражитель возникла с опозданием.

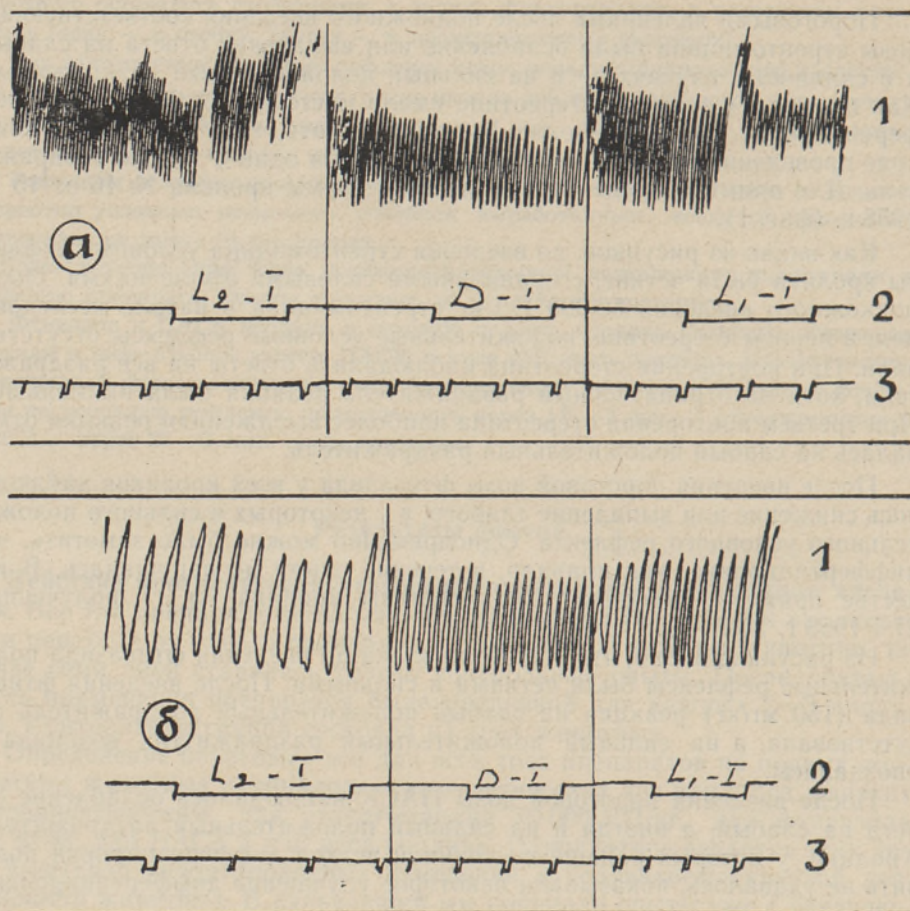
После введения пороговой дозы ПАСК наблюдалось ослабление ответа на слабый, а иногда и на сильный положительный раздражитель. Кролики, у которых раньше постоянной четкой дифференцировки получить не удавалось, показывали некоторое улучшение дифференцировки.

Действие противотуберкулезных препаратов при многократном введении. Для исследования хронического действия препаратов учитывались условные рефлексы кроликов в опытах, проводимых перед введением очередной дозы (т. е. через сутки после предыдущего введения). Вместе с тем учет условнорефлекторной деятельности производился и после очередной дозы, что давало возможность судить о действии последней на фоне постоянного введения препарата.

Высшая нервная деятельность исследовалась в определенные дни по два раза в неделю. В конце второй и четвертой недели после начала введения препарата исследовали реакцию на удлинённый дифференцировочный раздражитель (длительностью 30 сек.) при удвоенном интервале (примерно 8 мин.) до подачи последнего. Ежедневные дозы составляли: стрептомицина по 50 000 ЕД/кг, фтивазида — по 100 мг/кг и ПАСК — по 1 г/кг.

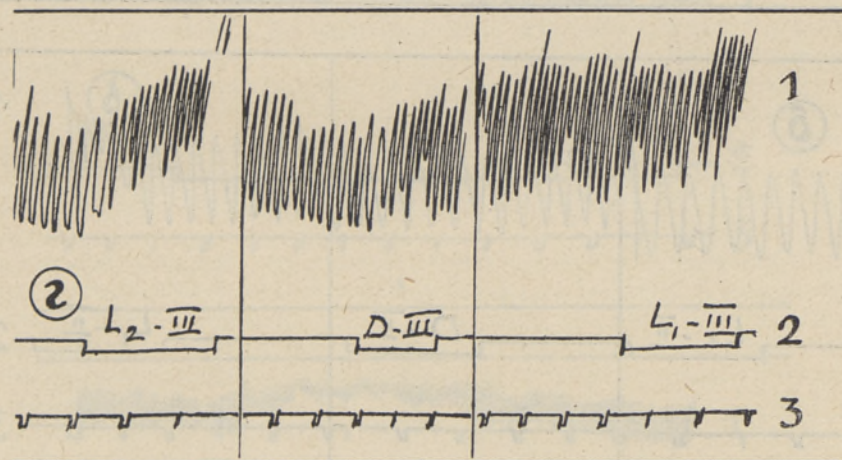
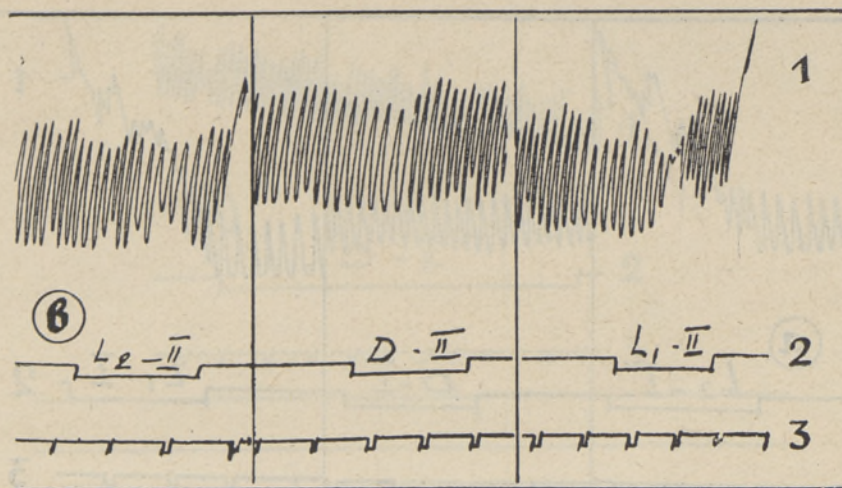
Для животных контрольной группы (6 кроликов) было характерно улучшение условнорефлекторной деятельности по мере нарастания длительности экспериментального периода. У большинства животных реакция на удлинённую дифференцировку была немного нарушена в той части ее, которая превышала обычную длительность дифференцировки (после 6-й сек.)

Хроническое действие стрептомицина, исследовавшееся на трех кроликах, проявилось как в виде ослабления реакции на слабый положительный раздражитель (кролики № 13 и 5), так и в виде нарушения диф-



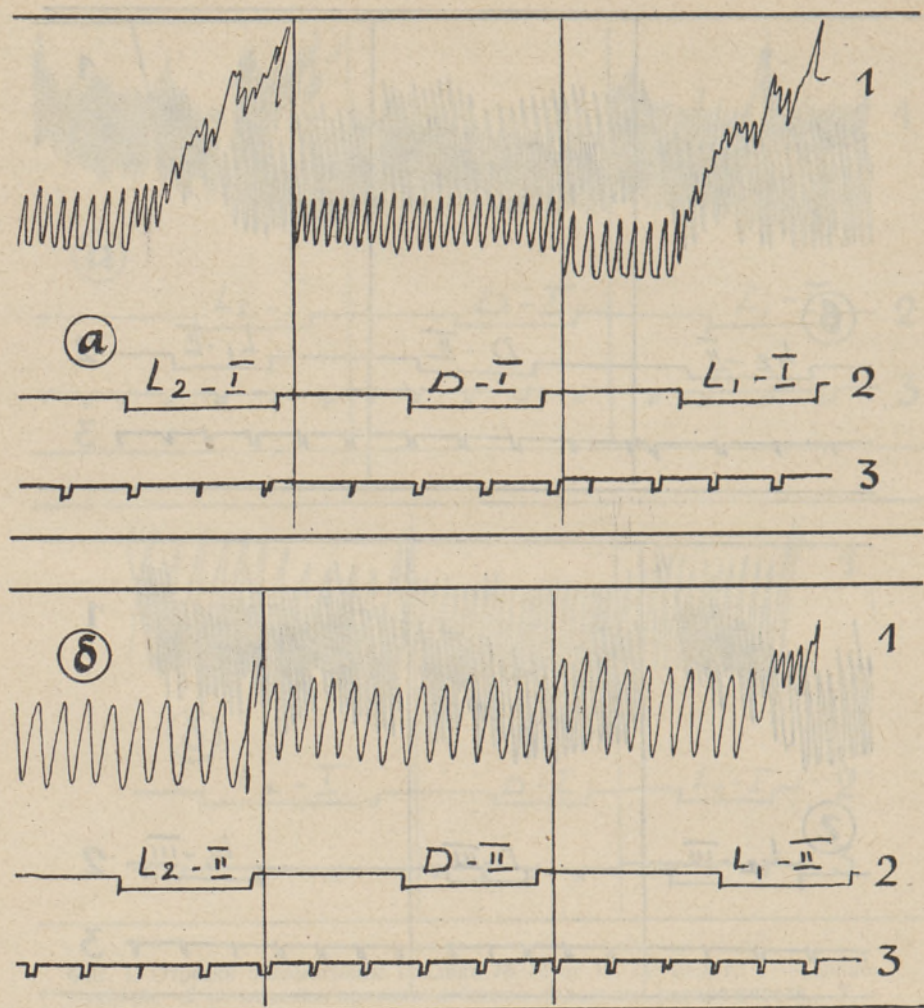
Фиг. 1. Отрезки пневмограмм кролика № 16 от 15. IV 1958 г.: 1 — запись дыхания, 2 — отметка времени действия условного раздражителя, 3 — отметка времени (по 3 сек.); а — до введения, б — через 45 мин., в — через 57 мин., г — через 73 мин. после введения стрептомицина (50 000 ЕД/кг); L_2 — слабый свет, D — неподкрепляемый свет, L_1 — сильный свет; I, II, III — номер стереотипа.

ференцировки (№ 5 и 9). Действие очередной дозы препарата выразилось у всех трех животных в виде растормаживания дифференцировки, причем нарушение удлиненной дифференцировки было особенно заметно в конце 4-й недели. В качестве примера приведены пневмограммы реакций кролика № 9 на удлиненный дифференцировочный раздражитель (фиг. 3). У двух животных положительный рефлекс на слабый раздражитель становился еще слабее и временами выпадал; иногда ослабевал и рефлекс на сильный положительный раздражитель. У одного кролика в конце опытов часто появлялись фазные состояния. Вообще на протяжении всего опытного периода нарушения условнорефлекторной деятельности проявлялись нерегулярно. При проверке на остаточные явления, проводившейся на протяжении 10—14 дней после окончания введения стрептомицина, выяснилось, что у двух кроликов нарушения условнорефлекторной деятельности удерживались без тенденции к улучшению, а у третьего она за тот же срок, хоть и улучшилась, но не восстановилась полностью.



Действие фтивазида исследовали по описанной методике лишь на одном кролике, так как большинство данных о действии этого препарата было получено при использовании несколько иной методики еще до проведения настоящих исследований. В предыдущих опытах, проведенных на трех подопытных и трех контрольных животных, сильным положительным раздражителем служили удары метронома (120 ударов в минуту), слабым и дифференцировочным раздражителями были те же световые раздражители, которые применялись и в более поздних опытах. Условные рефлексы исследовались как до, так и после каждого введения фтивазида. В течение трех недель трем кроликам фтивазид вводился ежедневно, реакция на удлиненный дифференцировочный раздражитель исследовалась на третьей неделе введения фтивазида четыре дня подряд.

Под влиянием хронического действия фтивазида у одного кролика во второй половине экспериментального периода дифференцировка улучшилась, у второго наблюдалось ослабление реакции на слабый положительный раздражитель. Ослабление этого условного рефлекса после введения очередной дозы фтивазида у всех четырех кроликов обнаружива-

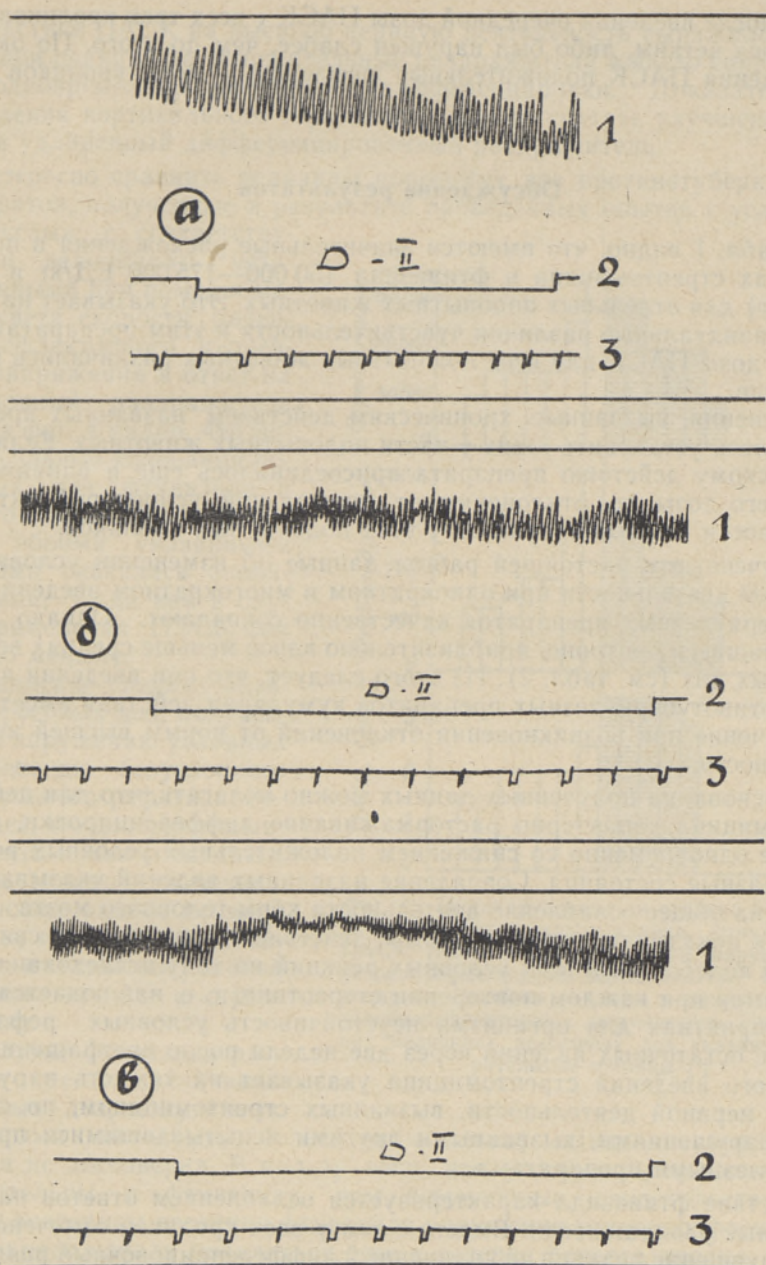


Фиг. 2. Отрезки пневмограмм кролика № 17 от 27. I 1958 г.: а — до введения, б — через 117 мин. после введения фтивазида (150 мг/кг). Остальные обозначения те же, что на фиг. 1.

лось начиная со второй недели ежедневного введения фтивазида. В отличие от действия стрептомицина, фтивазид не вызывал нарушения дифференцировки.

При проверке условнорефлекторной деятельности кроликов после прекращения введения фтивазида уже на второй день у двух из четырех животных рефлексы оказались нормальными, а у двух в течение трех дней рефлексы значительно улучшились.

Условнорефлекторная деятельность всех кроликов, повторно получавших ПАСК, характеризовалась большим или меньшим ослаблением или выпадением ответов на положительные раздражители, что проявлялось или же учащалось в конце опытов. У одного животного такие нарушения наступали как в результате хронического действия ПАСК, так и после введения очередной дозы препарата, у другого — в большинстве случаев после очередной дозы, а у третьего — исключительно после введения ее.



Фиг. 3. Отрезки пневмограмм кролика № 9: *a* — от 6. V 1958 г. до многократного введения, *б* — от 3. VI 1958 г. до 26-го введения и *в* — после 26-го введения стрептомицина (50 000 ЕД/кг). Остальные обозначения те же, что на фиг. 1.

Увеличение числа четких дифференцировок наблюдалось у одного кролика как после, так и перед введением очередной дозы ПАСК, у другого то же выявилось к концу опытного периода, а у третьего определенных изменений не было. Ответ на удлиненный дифференцировочный раздра-

житель после введения очередной дозы ПАСК у всех трех кроликов либо становился четким, либо был нарушен слабее, чем до этого. По окончании введения ПАСК положительные рефлексy у всех кроликов улучшились.

Обсуждение результатов

Из табл. 1 видно, что имеются значительные расхождения в пороговых дозах стрептомицина и фтивазида (50 000—175 000 ЕД/кг и 125—400 мг/кг) для отдельных подопытных животных. Это указывает на большие индивидуальные различия чувствительности к этим препаратам. Пороговые дозы ПАСК для всех подопытных животных различались гораздо меньше.

Изменения, вызванные хроническим действием названных препаратов, удалось установить лишь у части подопытных животных. Если же к хроническому действию препарата присоединялось еще и влияние очередной его дозы, то отклонения от нормальной условнорефлекторной деятельности были обнаружены у всех подопытных кроликов.

Полученные в настоящей работе данные об изменении условнорефлекторной деятельности при однократном и многократном введении противотуберкулезных препаратов качественно совпадают. Однако дозы, применявшиеся повторно, приблизительно вдвое меньше средних величин пороговых доз (см. табл. 2). Из этого следует, что при введении изучаемых противотуберкулезных препаратов кумуляция действия имеет большое значение при возникновении отклонений от нормы высшей нервной деятельности.

На основании полученных данных можно полагать, что для действия стрептомицина характерно растормаживание дифференцировки, происходящее одновременно со снижением положительных условных рефлексов, и фазные состояния. Совпадение названных явлений указывает, вероятно, на общее ослабление деятельности коры головного мозга. Кроме того, как показывают пневмограммы, действие стрептомицина связано с резкими колебаниями всех условных реакций по ходу исследования: они изменяются при каждом повторении стереотипа, т. е. наблюдается очень неблагоприятная для организма неустойчивость условных рефлексов. Наличие остаточных явлений через две недели после прекращения многократного введения стрептомицина указывает на тяжесть нарушений высшей нервной деятельности, вызванных стрептомицином, по сравнению с нарушениями, вызванными другими испытывавшимися противотуберкулезными препаратами.

Действие фтивазида характеризуется ослаблением ответов на положительные раздражители. Вместе с тем у всех кроликов отмечено некоторое улучшение реакции на удлинённый дифференцировочный раздражитель. На основании этих результатов можно полагать, что фтивазид изменяет соотношения процессов кортикального возбуждения и торможения, снижая роль первого и усиливая роль последнего, что в условиях повторного введения препарата начало выявляться в течение второй недели экспериментального периода. Ослабление возбудимости при одновременном некотором усилении торможения, вероятно, можно считать первым проявлением влияния фтивазида на высшую нервную деятельность. Возможно, что именно свойством фтивазида понижать положительные условные рефлексы без нарушения дифференцировки объясняется улучшение сна и сонливость больных при лечении этим препаратом [1, 4, 16, 18].

Действие ПАСК на высшую нервную деятельность выражалось в ослаблении реакции на положительные раздражители и часто сопровождалось одновременным уточнением дифференцировки. Доказательством укрепления кортикального торможения можно считать улучшение реакции на удлинённый дифференцировочный раздражитель.

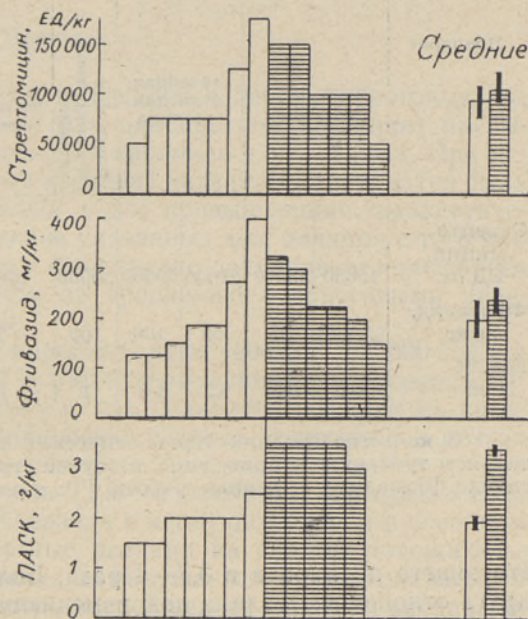
Интересно сравнить величины пороговых доз противотуберкулезных препаратов, полученные в результате проведенных опытов с условными рефлексам, с соответствующими величинами, установленными при помощи метода учета скорости развития рефлекторного мышечного напряжения в ответ на безусловный раздражитель [13]. Из фиг. 4 видно, что индивидуальные колебания пороговых доз фтивазида и стрептомицина при исследовании обоими указанными методами оказались значительными, тогда как в случае применения ПАСК они гораздо меньше.

Сравнение средних величин пороговых доз, полученных по нарушению условных и изменению безусловного двигательного рефлекса, показывает, что для стрептомицина дозы почти совпадают. Отсюда можно заключить, что высшие отделы нервной системы, по всей вероятности, не отличаются особой чувствительностью к стрептомицину.

В случае фтивазида разница в средних величинах пороговых доз, полученных различными методами, более значительна, однако статистически разница не достоверна. В пользу того, что условные рефлексы более чувствительны к фтивазиду, чем безусловные, свидетельствует то, что при повторном введении фтивазида нарушения условнорефлекторной деятельности начали появляться уже в течение первого месяца. Заметное отклонение от нормы при расчете корреляции между силой раздражения и силой сгибательного рефлекса появилось лишь спустя два месяца, когда доза фтивазида была выше (125 мг/кг) [14].

Самое значительное различие между пороговыми дозами, выявленными обоими методами, наблюдается в случае применения ПАСК. На основании сказанного можно полагать, что ПАСК действует главным образом на высшие отделы нервной системы и что только сравнительно большие дозы его начинают влиять на ее более низкие отделы.

Из табл. 2 видно, что средние величины пороговых доз исследованных противотуберкулезных препаратов, определявшиеся по нарушениям условных рефлексов, превышают средние терапевтические дозы соответ-



Фиг. 4. Индивидуальные и средние величины пороговых доз стрептомицина, фтивазида и ПАСК. Белые столбики — дозы, нарушающие условнорефлекторную деятельность. Заштрихованные столбики — дозы, изменяющие безусловнорефлекторную деятельность. При средних величинах пороговых доз указаны доверительные границы [2].

Таблица 2

Сравнение средних величин пороговых доз при однократном введении со средними терапевтическими дозами

Препарат	Лечебная	Максимальная	Средняя*	Максимальная	Дозы при многократном введении	Средние величины пороговых доз для кроликов		Отношение средней величины пороговой дозы к средней терапевтической	
	доза для человека		лечебная доза для кролика			по нарушениям условных рефлексов	по изменениям безусловного рефлекса	по условным рефлексам	по безусловным рефлексам
Стрептомицин, ЕД/кг	15630	23440	25000	50000	50000	92660±16080	108330±15000	3,7	4,3
Фтивазид, мг/кг	16—23	31	50	100	100	203±38	237±26	4	4,7
ПАСК, г/кг	0,2	0,2	0,5	1,5	1	1,93±0,14	3,4±0,1	3,9	6,8

* В качестве средних терапевтических доз для кроликов при экспериментальном туберкулезе приведены: в случае стрептомицина — данные работ [5, 6]; в случае фтивазида — данные работы [17]; в случае ПАСК — данные работы [8].

ствующего препарата в 3,7—4 раза. Более заметно отличаются друг от друга отношения средних доз, изменяющих безусловный рефлекс.

Сила сгибательного рефлекса и время развития рефлекторного мышечного напряжения после введения стрептомицина при последовательном применении стандартного раздражителя резко колебались в обе стороны. Таким образом, для действия стрептомицина характерна неустойчивость всей деятельности центральной нервной системы, а не только высшей.

Учитывая сказанное, необходимо обращать больше внимания на возникновение неустойчивости нервной деятельности больных туберкулезом как на показатель неблагоприятного действия препарата. Однако при заболевании туберкулезом уже существует лабильность функций нервной системы, в связи с чем выявить увеличение этой лабильности не так легко.

Фтивазид в опытах исследования сгибательного рефлекса вызывал замедление развития мышечного напряжения и отчасти — падение силы рефлекса. Следовательно, фтивазид действовал на условные и безусловные рефлексы, ослабляя их.

Различие действия ПАСК на высшую нервную деятельность и на двигательный рефлекс кролика отразилось и в качественной картине изменений: при дозе в 2 г/кг уже имеется ослабление положительных условных рефлексов, тогда как при дозе в 3 и 3,5 г/кг безусловный двигательный рефлекс ускорялся и усиливался; угнетающее же действие на сгибательный рефлекс отмечалось в большинстве случаев лишь при дозе в 4 и 4,5 г/кг.

Исходя из того, что исследованные препараты оказывают на нервную систему различное влияние и что кумуляция их действия играет боль-

шую роль при развитии нарушений нервной деятельности, можно для предупреждения побочных явлений рекомендовать более частое, чем до сих пор, чередование используемых препаратов. Естественно, что при этом нужно учитывать форму туберкулеза и состояние больного.

Итак, в результате опытов, проведенных со стрептомицином, фтивазидом и препаратом ПАСК, получены сравнительные данные о характере первых нарушений деятельности нервной системы кроликов и о величинах доз, вызывающих указанные явления.

Выводы

1. Установленные в данной работе средние величины пороговых доз противотуберкулезных препаратов (при однократном введении) превышают средние терапевтические дозы для кроликов в 3,7—4 раза. При исследовании действия многократных введений названных препаратов были использованы дозы, приблизительно вдвое превышающие терапевтические. Повторное ежедневное введение указанных доз, начиная с того или иного периода эксперимента, вело к качественно одинаковым изменениям условнорефлекторной деятельности по сравнению с пороговыми явлениями при однократном введении.

2. После подкожного введения пороговой дозы (50 000—175 000 ЕД/кг) и многократного введения 50 000 ЕД/кг стрептомицина наблюдается нарушение дифференцировки, выпадение или ослабление ответов на положительные раздражители, возникновение фазных состояний и резкая неустойчивость высшей нервной деятельности.

3. После введения пороговой дозы (125—400 мг/кг) и повторного ежедневного введения (100 мг/кг) фтивазида в первую очередь и в основном ослабляются или выпадают ответные реакции на слабый положительный раздражитель, дифференцировка не нарушается. Ухудшение высшей нервной деятельности наблюдается со второй недели введения препарата.

4. Пороговые явления при введении ПАСК (1,5—2,5 г/кг) выражаются в ослаблении ответов на слабый положительный раздражитель и отчасти в некотором улучшении дифференцировки. Результаты ежедневного введения ПАСК (1 г/кг) характеризуются возникновением упомянутых явлений к концу экспериментального периода.

5. Нарушения высшей нервной деятельности животных после введения очередной дозы каждого препарата при многократном их введении наблюдались у всех животных и носили более выраженный характер, чем в тот же период перед введением. У части животных в опытах с фтивазидом и ПАСК в исследованиях, проводимых до введения очередной дозы препаратов, нарушений высшей нервной деятельности не обнаруживалось до конца опытов.

6. Сравнение пороговых доз, нарушающих высшую нервную деятельность и изменяющих сгибательный рефлекс кролика, выявило, что препарат ПАСК действует на условные рефлексы при значительно меньших дозах, чем на безусловные, а дозы стрептомицина в обоих случаях очень близки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапкин И. Н., Юкелис И. И., Лечение фтивазидом больных кожным туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 1954, № 4, 20—24.
2. Беленький М. Л., Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Изд. АН Латв. ССР. Рига, 1959.
3. Винников П. Л., О воздействии на побочные явления, возникающие у больного туберкулезом при приеме ПАСК. Сов. медицина, 1959, № 10, 123—126.

4. Волотов А. Н., Влияние фтивазида на течение туберкулезного процесса у детей. Пробл. туберкулеза, 1958, № 6, 28—34.
5. Драбкина Р. О., Синельникова Е. П., О распределении стрептомицина в жидкостях, органах и тканях организма и его выделении. Пробл. туберкулеза, 1951, № 5, 13—20.
6. Касторная М. А., Черткова М. А., О концентрации стрептомицина в легких при различных путях введения препарата. Антибиотики, 1956, т. 1, № 3, 26—27.
7. Клионский Е. Е., О некоторых осложнениях при лечении ПАСК. Пробл. туберкулеза, 1951, № 3, 47—49.
8. Козловская О. И., Всасывание, циркуляция в крови, распределение по органам и выделение из организма парааминосалициловой кислоты (ПАСК). Фармакол. и токсикол., 1956, № 2, 42—46.
9. Косицкий Г. И., Изменения в функциональном состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой системы у больных препаратом ПАСК. М., 1954, 49—65.
10. Красусский В. К., Кан Г. С., Сченснович Ю. В., О влиянии стрептомицина на высшую нервную деятельность собак. Ж. высш. нервн. деят.-сти, 1957, т. III, вып. 4, 575—581.
11. Люблина Е. И., Значение малых доз бромистого натрия при действии пороговых концентраций наркотиков на высшую нервную деятельность кролика. Ж. высш. нервн. деят.-сти, 1957, т. VII, вып. 3, 447—450.
12. Семенов А. Д., К вопросу о влиянии фтивазида на функциональное состояние нервной системы. Пробл. туберкулеза, 1955, 4, 36—42.
13. Суй В., О влиянии важнейших противотуберкулезных препаратов на центральную нервную систему кроликов. Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1960, 4, 286—293.
14. Суй В., О влиянии многократного введения противотуберкулезных средств на здоровых экспериментальных животных. Изв. АН ЭССР, сер. биол., 1961, 2.
15. Тихомирова Н. А., Влияние стрептомицина на условнорефлекторную деятельность морских свинок. Сб. «Клинические и экспериментальные исследования по туберкулезу». Труды Ин-та туберкулеза АМН СССР, т. IX. М., 1957, 301—312.
16. Фон-Юнг И. Е., Шкудович Р. А., Лечение фтивазидом больных легочным туберкулезом. Пробл. туберкулеза, 1954, 4, 15—19.
17. Хомяк Е. Я., Лечение фтивазидом экспериментального туберкулеза. Кн. «Профилактика и лечение туберкулеза». Киев, 1955, 129—137.
18. Шмелев Н. А., Фтивазид. Химия и медицина. Первые клинические наблюдения над действием фтивазида на больных туберкулезом. М., 1954, 85—95.

*Институт экспериментальной
и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
30. XII 1960

TUBERKULOOSIVASTASTE PREPARAATIDE TOIMEST KÜÜLIKUTE TINGREFLEKTOORSESSE TALITLUSSE

V. Sui

Resümee

Käesoleva töö eesmärgiks on streptomütsiini, ftivasiidi ja PAS-i ühekordsest ja korduvalt tarvitamisest tingitud nähtude võrdlev uurimine kõrgemas närivitalitluses. Preparaatide kroonilise toime kindlakstegemiseks jälgiti küülikutel enne järjekordse annuse manustamist (s. o. ööpäev pärast eelmise annuse manustamist) tingitud reflekse. Tingitud reflektorset talitlust uuriti ka pärast järjekordset annust, mis võimaldas otsustada viimase toime üle preparaadi pideva manustamise korral.

Katsetes registreeriti küüliku tingitud refleksi (naha elektrilisele ärritusele) hingamiskomponenti (E. I. Ljublina poolt väljatöötatud meetod). Saadi võrdlevaid andmeid tingitud reflektorsete talitluse esimeste häirete iseloomu kohta ja neid häireid põhjustavate streptomütsiini, ftivasiidi ning PAS-i annuste suuruse kohta.

Pärast streptomütsiini läviannuse (50 000—175 000 Ü/kg) kui ka korduva annuse (50 000 Ü/kg) manustamist täheldati diferentseeringu vallandumist ning refleksi puudumist või nõrgenemist peamiselt nõrgalt positiivsele ärritajale ja mõnel juhul ka faasiliste seisundite tekkimist. Käesoleva meetodiga ja varem reflektorsete

musklipinge arenemise kiiruse mõõtmise meetodiga saadud keskmiste läviannuste võrdlemine näitab, et need erinevad teineteisest väga vähe. Sellest võib järeldada, et kõrgem närvitalitus nähtavasti ei ole streptomütsiini suhtes oluliselt tundlikum kui tingimatu motoorne refleks.

Pärast ftivasiidi läviannuse (125—400 mg/kg), samuti ka korduva annuse (100 mg/kg) manustamist nõrgenes või puudus refleks nõrgale positiivsele ärritajale, diferentseering aga püsis häireteta.

Lävinähtudena pärast P A S-i ühekordset (1,5—2,5 g/kg) ja korduvat (1 g/kg) manustamist esines refleksi nõrgenemist või puudumist nõrgale positiivsele ärritajale, kuid diferentseering mõnel juhul paranes. PAS-i puhul oli tingitud reflekside meetodiga saadud keskmine läviannus tunduvalt väiksem reflektorse musklipinge arenemise kiiruse mõõtmise meetodiga saadud keskmisest läviannusest. See lubab oletada, et PAS toimib peamiselt kõrgemas närvitalitusse ja alles märgatavalt suuremad annused ründavad teisi närvisüsteemi funktsioone.

Kõrgema närvitalitluse häireid esines preparaadi järjekordse annuse toimel kõigil loomadel ja nad olid tugevamini väljendunud kui samal perioodil preparaadi kroonilise toime puhul.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Ekspérimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse
30. XII 1960

THE EFFECT OF ANTITUBERCULOUS DRUGS ON THE CONDITIONED REFLEX ACTIVITY OF RABBITS

V. Sui

Summary

The aim of the present research work was to elucidate and compare the phenomena caused in the higher nervous activity of animals by single and repeated administrations of streptomycin, phthivazidum and PAS. The effect of these drugs on the conditioned reflex activity of rabbits was studied by means of E. Lyublina's method.

Following an administration of a threshold dose (50 000—175 000 u/kg) and repeated doses of 50 000 u/kg of streptomycin a disturbance of the cortical activity was observed, involving both the inhibitory and excitatory processes. An administration of phthivazidum in a threshold dose (125—400 mg/kg) and repeated doses of 100 mg/kg caused a weakening or breakdown of responses to positive stimuli. PAS in a threshold dose (1.5—2.5 g/kg) followed by repetitive doses of 1 g/kg called forth a weakening of reflexes to positive stimuli, and in some cases it stimulated internal inhibition.

*Academy of Sciences of the Estonian S. S. R.,
Institute of Experimental and Clinical Medicine*

Received
December 30th, 1960