

О ВЛИЯНИИ ВАЖНЕЙШИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ КРОЛИКОВ

В. СУЙ

Несмотря на широкое, успешное и довольно длительное применение фтивазида, стрептомицина и ПАСК для лечения туберкулеза, эти препараты фармакологии всесторонне еще не изучены. До сих пор имеется еще очень мало данных об их влиянии на центральную нервную систему, да и имеющиеся сведения получены, главным образом, в результате клинических наблюдений над больными туберкулезом, когда непосредственное действие лечебных препаратов скрыто за функциональными изменениями организма, обусловленными туберкулезным процессом. Общеизвестны токсическое действие стрептомицина на восьмую пару черепномозговых нервов и обусловленные фтивазидом явления раздражения и угнетения периферических нервов. Экспериментально доказано в основном тормозящее действие стрептомицина на высшую нервную деятельность [6, 14, 15] и на рефлексы с хеморецепторов [1, 3]. Исследованиями Н. В. Нетудыхаты [11] показано, что ПАСК ослабляет рефлексы с хеморецепторов. Автор полагает, что это обусловлено прямым действием препарата на центральные элементы с хеморецепторной рефлекторной дуги. А. Ф. Яблонский [18] обнаружил у стрептомицина холиномиметические, а у ПАСК — холинолитические свойства. О фтивазиде известно, что он оказывает на условные рефлексы тормозящее действие [13]. Однако литературных данных об исследовании действия названных противотуберкулезных препаратов на другие функции нервной системы при одинаковых условиях опыта нам найти не удалось.

Учитывая вышесказанное, а также то, что знание действия этих лечебных препаратов на нервную систему позволяет в некоторых случаях рациональнее применять их для лечения, было предпринято исследование влияния фтивазида, стрептомицина и ПАСК на скорость развития рефлекторного мышечного напряжения и его величину (силу рефлекса), которые косвенно отражают лабильность и возбудимость центральной нервной системы.

Методика

В работе использовалась методика Е. И. Люблиной [9] для измерения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения у кроликов. Исследования проводились с интервалами в 2—3 дня по 2 раза в день: до и после введения лечебного препарата. Фтивазид (в виде 5%-ной взвеси) и ПАСК (в виде 25%-ного раствора на 2% раствора желатина) вводились в ротовую полость

(зондом). Стрептомицин (10%), разведенный на физиологическом растворе, вводился подкожно. Действие фтивазида на безусловные рефлексы исследовалось через $1\frac{3}{4}$ —2 часа, а стрептомицина и ПАСК — через 35—40 минут после введения. Введение препаратов начали с тех доз, которые оказались индивидуально пороговыми в наших предыдущих исследованиях при применении метода условных рефлексов. В дальнейших опытах доза фтивазида была повышена на 25—50 мг/кг, стрептомицина — на 25 000—50 000 ЕД/кг и ПАСК — на 0,5—1,0 г/кг веса тела до той дозы, которая вызывала явные изменения показателей деятельности нервной системы.

Результаты опытов

Влияние фтивазида на центральную нервную систему. Чувствительность центральной нервной системы кроликов к фтивазиду имеет индивидуальные различия. Несмотря на это можно заметить, что у всех подопытных животных после приема фтивазида сдвиги в скорости развития рефлекторного мышечного напряжения и в силе рефлекса имеют одинаковое направление.

Таблица 1

Изменения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения и силы рефлекса после введения фтивазида

№ кролика	Минимальные дозы, вызывающие изменение показателей, мг/кг	Изменения		Крайние величины	
		скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса	скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса
		% к исходному уровню			
25	150	—64	+1	29—46	88—114
17	200	—48	—22	46—67	72—85
11	225	—19	—19	64—89	77—85
2	225	—42	—11	43—78	67—123
14	300	—64	—22	33—45	61—94
10	325	—72	—3	18—38	75—113

Из табл. 1 видно, что дозы в 150—325 мг/кг вызывают сильное падение (на 19—72%) скорости развития рефлекторного мышечного напряжения. Сила рефлекса при этом не изменяется или тоже падает, но значительно меньше (на 11—22%). Поскольку скорость развития рефлекторного напряжения во всех случаях заметно падает и это сопровождается одновременным большим или меньшим ослаблением силы рефлекса, мы считаем эти явления характерными для действия фтивазида. Только в единичных случаях при меньших дозах фтивазида можно было заметить незначительное возбуждение, предшествующее сильному торможению. Действие фтивазида характеризуется либо непрерывным усугублением падения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения, либо сохранением этого показателя в течение опыта на более или менее одинаковом низком уровне.

Влияние стрептомицина на центральную нервную систему. В отношении величины дозы стрептомицина чувствительность кроликов тоже индивидуально различна.

Табл. 2 показывает, что небольшие дозы стрептомицина (50 000—150 000 ЕД/кг) вызывают почти у всех подопытных животных (за исключением одного кролика) подъем скорости развития рефлекторного мышечного напряжения (на 7—71%), тогда как сила рефлекса увеличивается менее интенсивно (на 5—16%) или существенно не изменяется.

Таблица 2

Изменения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения и силы рефлекса после введения небольших доз стрептомицина

№ кролика	Минимальные дозы, вызывающие явное увеличение показателей, ЕД/кг	Изменения		Крайние величины	
		скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса	скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса
% к исходному уровню					
19	50 000	+46	+1	125—218	93—112
1	100 000	+14	+14	103—127	93—131
20	100 000	+17	—2	100—150	93—106
12	150 000	+17	—4	98—153	102—106
9	100 000	+7	+16	92—120	112—123
13	150 000	+71	+5	146—205	105—105

Увеличение дозы, вызвавшей повышение рефлекторной возбудимости, на 25 000—50 000 ЕД/кг (100 000—200 000 ЕД/кг) вызывает падение силы рефлекса и скорости развития рефлекторного мышечного напряжения, причем первая изменяется больше (табл. 3). У кролика № 13 под воздействием больших доз стрептомицина появилась такая возбужденность, что его невозможно было исследовать.

Таблица 3

Изменения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения и силы рефлекса после введения увеличенных доз стрептомицина

№ кролика	Минимальные дозы, вызывающие уменьшение показателей, ЕД/кг	Изменения		Крайние величины	
		скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса	скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса
% к исходному уровню					
8	100 000	—31	—25	60—90	62—90
19	100 000	—20	—35	81—88	62—71
1	125 000	—27	—8	47—90	83—99
20	150 000	+15	—15	80—375	68—98
9	200 000	—25	—30	28—218	60—82

Увеличение дозы еще на 25 000 ЕД/кг привело к тому, что у половины подопытных животных ответы на электрический раздражитель стали слишком слабыми и практически не поддавались регистрации.

Скорость развития рефлекторного мышечного напряжения под влиянием стрептомицина изменяется быстро и скачкообразно: за медленной

реакцией может следовать очень быстрая. Поэтому средние показатели скорости развития рефлекторного мышечного напряжения часто не дают правильного представления о характере действия стрептомицина и приходится учитывать крайние величины этих показателей. Из табл. 2 и 3 видно, что скорость развития рефлекторного мышечного напряжения имеет большие колебания, а изменение силы рефлекса происходит более равномерно и в одном направлении.

Влияние ПАСК на центральную нервную систему. ПАСК в дозе 3—3,5 г/кг веса тела вызывал у пяти кроликов из шести заметное усиление рефлекторной деятельности (табл. 4). У них увеличилась скорость развития рефлекторного мышечного напряжения (на 15—105%), причем у большинства увеличилась также сила рефлекса (на 14—25%). При

Таблица 4

Изменения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения и силы рефлекса после введения небольших доз ПАСК

№ кролика	Минимальные дозы, вызывающие явное увеличение показателей, г/кг	Изменения		Крайние величины	
		скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса	скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса
% к исходному уровню					
4	3,0	+19	+25	98—142	87—15
29	3,5	+15	+21	87—225	93—147
15	3,5	+50	+14	67—67	94—136
3	3,5	+22	—4	115—131	89—104
24	3,5	+105	+21	119—358	109—131

увеличении дозы, вызвавшей повышение возбудимости центральной нервной системы, на 0,5—1 г/кг (3—4,5 г/кг) возникли явления, указывающие на угнетение рефлекторной деятельности. У одних кроликов понизились как скорость развития рефлекторного мышечного напряжения, так и сила рефлекса, у других — только скорость развития рефлекторного мышечного напряжения, у третьих — в основном сила рефлекса (табл. 5).

Таблица 5

Изменения скорости развития рефлекторного мышечного напряжения и силы рефлекса после введения увеличенных доз ПАСК

№ кролика	Минимальные дозы, вызывающие уменьшение показателей, г/кг	Изменения		Крайние величины	
		скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса	скорости развития мышечного напряжения	силы рефлекса
% к исходному уровню					
18	3	—32	+3	53—79	97—110
4	3,5	+7	—10	97—129	86—95
29	4	—43	—31	50—73	60—80
15	4	—51	—16	33—85	65—114
3	4,5	—28	—3	58—196	90—104
24	4,5	—8	—29	78—108	66—84

Обсуждение результатов

В описанных опытах дозы противотуберкулезных препаратов, вызвавшие изменения в деятельности центральной нервной системы, несколько превышают лечебные дозы, применяемые при экспериментальном туберкулезе кроликов. Но, принимая во внимание большую индивидуальную чувствительность по отношению к этим препаратам, можно предполагать, что указанные явления могут возникать в некоторых случаях и при терапевтических дозах. Очевидно, терапевтические дозы всегда в какой-то мере влияют на процессы возбуждения и торможения центральной нервной системы. Для выяснения этого вопроса, исследования следовало бы проводить при хроническом введении меньших доз.

* Данных о лечебных и токсических дозах для кроликов при экспериментальном туберкулезе немного. Е. Я. Хомяк [17] применял для лечения туберкулеза глаз у кроликов фтивазид по 40—75 мг/кг, В. А. Фирсова [16] — по 50 мг/кг в сутки для лечения туберкулезного менингита. М. Д. Машковский и А. И. Полежаева [10] указывают, что фтивазид в дозе 25—100 мг/кг в течение 10 дней не вызывает у кроликов патологических изменений, доза же в 250 мг/кг является токсичной. По данным Г. О. Лоогна [8], при хроническом введении токсичной является доза в 200 мг/кг.

Р. О. Драбкина и Е. П. Синельникова [2] применяли при лечении туберкулеза кроликов стрептомицин в дозах 10 000—20 000 ЕД/кг. М. А. Клебанов и Р. О. Драбкина [5] пишут, что стрептомицин хорошо переносится животными в пределах терапевтических доз (20 000—50 000 ЕД/кг веса). И. А. Кусевецкий и Г. Н. Ященко [7] применяли для лечения экспериментального туберкулеза кроликов по 0,8 г ПАСК на животное, что мало задерживало развитие туберкулезного процесса. Г. О. Лоогна [8] вводил нетуберкулезным кроликам по 1,5 г/кг ПАСК (3 раза по 0,5 г) в сутки и отмечал благоприятные сдвиги в процессе организации некротического очага. М. А. Клебанов и Р. О. Драбкина [4] нашли, что кролики переносят без заметного вреда суточные дозы ПАСК в 10 г.

Сравнивая дозы, использованные в данной работе, с лечебными дозами для кроликов, можно видеть, что первые превышают вторые для фтивазида в 2—8 раз, для стрептомицина в 1—15 раз и для ПАСК в 2—9 раз. Следует, однако, заметить, что при лечении эти препараты вводятся повторно. Сравнивая примененные нами дозы препаратов с теми, которые считались до сих пор токсичными, видно, что фтивазид может вызвать заметные сдвиги в нервной системе у кроликов уже при дозе в 150 мг/кг, а ПАСК — менее чем 10 г при однократном введении.

В настоящей работе исследовались дозы противотуберкулезных препаратов, значительно превышающие лечебные дозы для человека. Как известно, терапевтической дозой фтивазида для человека является 1—1,5 г в сутки, стрептомицина — 1 г (1 000 000 ЕД) и ПАСК — 12—16 г (0,2 г/кг). Эти дозы препаратов оказываются иногда токсичными для людей. Принимая за средний вес взрослого человека (мужчины) 64 кг [12] и учитывая вышеуказанные дозы препаратов, можно видеть, что дозы для кроликов по отношению к человеческим составляют: фтивазида — 1,7—3,3, стрептомицина — 0,64—0,92 и ПАСК — 2—7,5. Сравнивая терапевтические дозы для человека с дозами, вызвавшими в данной работе сдвиги в деятельности нервной системы, видим,

что последние превышали первые следующим образом: фтивазид в 6,5—14,1 раза, стрептомицин — в 4,8—9 раз и ПАСК — в 15—17,5 раза.

Из приведенного сравнения видно, что наименьшая разница в дозах для человека и кролика наблюдается в случае стрептомицина и наибольшая — в случае ПАСК. Такое же соотношение сохраняется и при дозах, токсичных для кроликов.

Результаты опытов показывают, что все противотуберкулезные препараты оказывают определенное действие на нервную систему. Действие этих препаратов не одинаковое, а имеет определенные особенности. В условиях нашего опыта фтивазид вызывал явления торможения в центральной нервной системе. Характер действия стрептомицина и ПАСК на центральную нервную систему зависит от величины дозы препарата: меньшие дозы вызывают возбуждение, большие — торможение.

Выводы

1. Минимальные дозы фтивазида, действующие на центральную нервную систему кроликов, составляли 150—325 мг на кг веса тела. Под влиянием этих доз падает скорость развития рефлекторного мышечного напряжения, а у большинства подопытных животных падает и сила рефлекса, но в меньшей мере.

2. Минимальными дозами стрептомицина, действующими на центральную нервную систему кроликов, оказались 50 000—150 000 ЕД на кг веса тела. В деятельности центральной нервной системы у большинства подопытных животных после введения этих доз наблюдается заметное первоначальное усиление рефлекторной деятельности, выражающееся в повышении скорости развития рефлекторного мышечного напряжения, а у части животных и в увеличении силы рефлекса. При увеличении дозы, вызвавшей указанные явления, на 25 000—50 000 ЕД/кг возникают явления, указывающие на определенное нарушение деятельности нервной системы: падает скорость развития рефлекторного мышечного напряжения и, в особенности, сила рефлекса.

3. Минимальными дозами ПАСК, действующими на центральную нервную систему кроликов, оказались 3—3,5 г на кг веса тела. После введения этих доз препарата у большинства кроликов наблюдается заметный положительный сдвиг обоих показателей. При увеличении дозы на 0,5—1 г/кг уменьшается либо скорость развития рефлекторного мышечного напряжения, либо сила рефлекса, либо оба показателя падают ниже нормальных величин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габер И. Э., Об избирательном влиянии некоторых химических раздражителей на рефлексы с хеморецепторов. Сообщение 2. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1955, т. 40, 11, 25—28.
2. Драбкина Р. О., Е. П. Синельникова, О распределении стрептомицина в жидкостях, органах и тканях организма и его выделении. Пробл. туберкулеза, 1951, 5, 13—20.
3. Кан Г. С., Об избирательном влиянии некоторых химических раздражителей на рефлексы с хеморецепторов. Сообщение 3. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1956, т. 41, 5, 40—43.
4. Клебанов М. А., Р. О. Драбкина, Химиотерапия больных туберкулезом. Киев, 1957, 76—78.
5. Клебанов М. А., Р. О. Драбкина, Антибактериальная терапия туберкулезных больных. Киев, 1955, 33.

6. Красуский В. К., Г. С. Кан, Ю. В. Сченнович, О влиянии стрептомицина на высшую нервную деятельность собак. Журнал высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова. 1957, т. III, вып. 4, 575—581.
7. Кусевидский И. А., Г. Н. Яценко, Патоморфологические изменения в органах экспериментальных животных при лечении препаратом ПАСК. Лечение туберкулезных больных препаратом ПАСК. Медгиз, 1954, 105—118.
8. Логна Г. О., Действие основных противотуберкулезных препаратов на процесс организации асептического некротического очага. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 1959.
9. Люблина Е. И., Измерение различных характеристик флексорного рефлекса как метод экспериментального изучения действия промышленных ядов на нервную систему. Сб. «Исследования в области промышленной токсикологии». Изд. Лен. ин-та гигиены труда и профзаболеваний, 1948, т. 2, вып. 5, 51.
10. Машковский М. Д., А. И. Полежаева, К фармакологии нового противотуберкулезного средства — фтивазида. Фтивазид. Химия и медицина. 1957, т. 42, 7, 69—73.
11. Нетудыхата Н. В., Влияние парэнтерального введения ПАСК на безусловные интероцептивные рефлексы. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1957, т. 42, 7, 69—73.
12. Рогинский Я. Я., М. Г. Левин, Основы антропологии. Изд. МГУ, 1955.
13. Суй В. М., О влиянии фтивазида на условнорефлекторную деятельность белых мышей. Фармакол. и токсикология, 1957, 3, 18—23.
14. Суй В. М., О влиянии стрептомицина на условнорефлекторную деятельность белых мышей. Изв. АН ЭССР, сер. биол. 1959, 1, 31—38.
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. Фирсова В. А., Экспериментальный туберкулезный менингит у кроликов и его лечение фтивазидом внутрь. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 1958.
17. Хомяк Е. Я., Лечение фтивазидом экспериментального туберкулеза. Кн. «Профилактика и лечение туберкулеза». Киев, 1955, 129—137.
18. Яблонский А. Ф., К фармакологии стрептомицина и ПАСК. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Свердловск, 1958.

*Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
5. III 1960

TAHTSAMATE TUBERKULOOSIVASTASTE RAVIMITE TOIMEST KOULIKUTE KESKNÄRVISÜSTEMISSE

V. Sui

Resümee

Tahtsamate tuberkuloosivastaste ravimite toime uurimiseks kesknärvisüsteemisse kasutati E. I. Ljublina reflektorse lihasepinge arenemise kiiruse mõõtmise meetodit küülikuil. Katseist selgus, et tahtsamate tuberkuloosivastaste ravimite, s. o. ftivasiidi, streptomüsiini ja PAS-i suhtes on katseloomade tundlikkus individuaalne; märgatavam on see eriti kahe esimese preparaadi puhul. Individuaalseist erinevusist hoolimata avaldab iga nimetatud ravim teatavat kindlasuunalist toimet kesknärvisüsteemi talitluse niisugustesse uuritud näitajatesse, nagu reflektorse lihasepinge arenemise kiirus ja refleksi jõud, mis kaudselt näitavad närvisüsteemi labiilsust ja erutatavust.

Ftivasiidi toime uurimisel 2 tundi pärast sisseandmist selgus, et minimaalne kesknärvisüsteemisse toimiv annus oli 150—325 mg/kg kehakaalu kohta. Nende ftivasiidianuste toimed langevad teataval määral reflektorse lihasepinge arenemise kiirus ja enamikul katseloomadest ka refleksi jõud, kuid viimane vähem.

Streptomütsiini toime jälgimisel 40 minutit pärast nahaalusi süstimist osutus erinevaile katseloomadele minimaalseks kesknärvisüsteemisse toimivaks annuseks 50 000—150 000 ü/kg kehakaalu kohta. Enamikul juhtudel on küüliku kesknärvisüsteemi talitluses niisuguse annuse puhul märgata esialgset reflektorse erutatavuse suurenemist, mis avaldub reflektorse lihasepinge arenemise kiirenemises ja osal ka refleksi jõu suurenmises. Nimetatud reflektorse erutatavuse tõusu nähte esilekutsunud annust suurendades 25 000—50 000 ü/kg võrra (100 000—200 000 ü/kg) saabuvad närvisüsteemi talitluse pidurdusele osutavad nähud: langeb reflektorse lihasepinge arenemise kiirus ja eriti refleksi jõud.

Minimaalseks kesknärvisüsteemisse toimivaks PAS-i annuseks oli 3—3,5 g/kg kehakaalu kohta. 40 minutit pärast nimetatud annuse sisseandmist tõusevad mõlema näitaja väärtused enamikul küülikuil. Suurendades annust 0,5—1 g/kg võrra (3,5 — 4,5 g/kg) väheneb kas reflektorse lihasepinge arenemise kiirus või refleksi jõud või langevad mõlema näitaja väärtused madalamale normaalseist.

Et osa käesolevas töös uuritud tuberkuloosivastaste ravimite annuseid, mis olid väiksemad seni toksiliseks peetud annustest, kutsusid juba ühekordsel kasutamisel esile märgatavaid muutusi närvisüsteemi talitluses, see juhib tähelepanu nende ettevaatlikumale tarvitamisele tuberkuloosi ravimisel.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetuses
5. III 1960

THE EFFECT OF THE MOST IMPORTANT ANTITUBERCULOTIC DRUGS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF RABBITS

V. Sui

Summary

The action^o of Phthivazidum, Streptomycin and PAS on the central nervous system of rabbits has been studied by applying E. I. Lyublina's method of measuring the development of the velocity of the reflexory muscular tension.

This test made certain that Phthivazidum in doses used (150—325 mg/kg) decreased the reflexory excitability of the nervous system. Streptomycin used in small doses (50 000—150 000 u/kg) and PAS (3—3.5 g/kg) have excitable effects, and if given in bigger doses (Streptomycin 100 000—200 000 u/kg and PAS 3.5—4.5 g/kg) bring about repression.

The doses of drugs used in this experimental work were smaller than those that are usually considered to be toxic, and yet they brought about some changes in the normal activity of the nervous system already after one single administration. Therefore more precaution should be taken in using them at the treatment of tuberculosis.

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

Received
March 5th, 1960