

О ВЛИЯНИИ МНОГОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ СТРЕПТОМИЦИНА, ФТИВАЗИДА И ПАСК НА НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

В. СУИ

В связи с длительным применением противотуберкулезных средств большое значение имеет исследование явлений, вызываемых ими в деятельности центральной нервной системы при повторном введении. В задачу настоящей работы входило подобное исследование, проведенное на мышах, с учетом их условной и безусловнорефлекторной деятельности (суммация подпороговых импульсов), а также функции вестибулярного аппарата и работоспособности.

Стрептомицин вводился белым мышам подкожно по 150 ЕД/г веса тела. Фтивазид (1 мг/г) и ПАСК (0,75 мг/г) вводились в желудок через зонд. При исследовании скорости образования условного рефлекса и суммации подпороговых импульсов стрептомицин и ПАСК вводились за 40 минут, а фтивазид за 110—120 минут до начала исследования.

Известно, что условные рефлексы наиболее чувствительны к различным воздействиям не тогда, когда они прочно выработаны, а в процессе своего образования. В токсикологии это обстоятельство с успехом было использовано А. А. Голубевым (1958) для исследования действия трихлорпропана на высшую нервную деятельность. В наших опытах условные рефлексы вырабатывались в камере И. С. Александрова и М. П. Цибиной (1947), при этом использовалась одна половина камеры, разделенная перегородкой еще пополам. В каждую половину помещали по картонной коробке высотой 7 см. Безусловным раздражителем служил электрический ток напряжением 20 в; условным — свет лампочки карманного фонаря. Опыты проводились 3 раза в неделю, условный раздражитель повторялся по 5 раз в опыте. При подаче раздражителя мышь прыгала на коробку.

На основании данных трех предварительных опытов по выработке условного рефлекса мыши были разделены на 4 группы по 10 мышей в каждой: 1) контрольную и получавших 2) стрептомицин, 3) фтивазид и 4) ПАСК. В дальнейшем препараты вводились по 1 разу в день. В течение первой недели введения рефлекс не исследовался. На восьмой день после начала применения препаратов продолжали выработку оборонительного условного рефлекса. У тех же мышей, помимо скорости образования условного рефлекса, раз в неделю (4 раза в течение опыта) испытывали способность суммировать подпороговые импульсы по методике М. А. Розина (Н. Н. Аносов, М. А. Розин, 1956). Функцию вестибулярного аппарата мышей исследовали после окончания вышеописан-

ных опытов через сутки после введения 27-й дозы. Для исследования функции вестибулярного аппарата использовалась методика, описанная К. Г. Васильевым и др. (1957). Мыши помещались в патроны центрифуги и вращались в течение 20 секунд (со скоростью до 800 об/мин), первые 10 секунд при включенной, затем еще 10 секунд после выключения центрифуги. Учитывалась длительность восстановления прямолинейного движения мышей. После 28-го введения препаратов производилось испытание работоспособности путем учета длительности плавания. Этот интегральный метод был многократно использован М. Л. Рыловой (1959, 1960).

Образование условного рефлекса было нарушено у восьми мышей из десяти, получавших стрептомицин; у двух животных разницы по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Прирост положительных реакций в группе мышей, получавших стрептомицин, был гораздо меньше, чем в контрольной группе (фиг. 1 и табл. 1). У животных, получавших фтивазид, прирост положительных реакций по сравнению с контрольными был меньше на второй и третьей неделе введения, на четвертой неделе достоверной разницы не установлено.

Таблица 1

Число положительных реакций по группам

Группа	Исходная неделя	Во время введения препаратов					
	Абсолютное число	II неделя		III неделя		IV неделя	
		Абсолютное число	Прирост	Абсолютное число	Прирост	Абсолютное число	Прирост
1	2	3	4	5	6	7	8
Контрольные	33	57	24 24	83	26 50	84	1 51
Стрептоми- цин I (10 мышей)	28	33	5 5	44	11 16	50	6 22
Стрептоми- цин II (8 мышей)	24	21	-3 -3	26	5 2	29	3 5
Фтивазид	30	32	2 2	47	15 17	67	20 37
ПАСК	28	58	30 30	91	33 63	106	15 78

Примечание. В 4, 6 и 8-й графах в первой строке приведены величины положительных реакций по сравнению с результатами предыдущей недели, а во второй строке — то же по сравнению с исходным периодом.

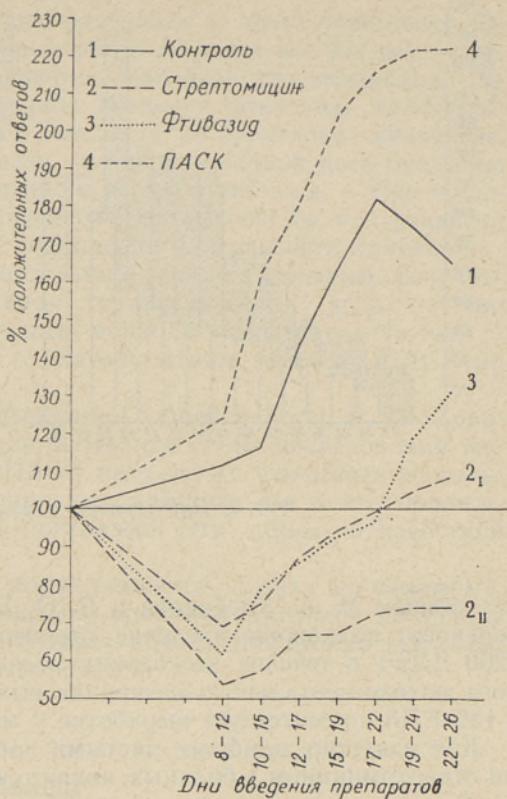
Прирост положительных реакций у мышей, получавших ПАСК, был, кроме третьей недели введения, больше, чем в контрольной группе.

В конце экспериментального периода (после 25-й дозы) в группе мышей, получавших стрептомицин, увеличение количества импульсов наблюдалось у 6 мышей; в группе, получавшей фтивазид, у 9; в группе, получавшей ПАСК, у 4 и в контрольной группе у 2 из 15. Различие между контрольной группой и «фтивазидовой» статистически достоверно.

Различия в длительности восстановления прямолинейного движения после вращения у подопытных мышей по сравнению с контрольными оказались статистически недостоверными (табл. 2).

Под влиянием стрептомицина и фтивазида длительность плавания у мышей уменьшалась (фиг. 2), причем различия с контрольными животными оказались статистически достоверными ($P < 0,05$). В отношении действия ПАСК достоверного отличия от контроля не получено.

Фиг. 1. Изменения условнорефлекторной деятельности белых мышей под влиянием противотуберкулезных препаратов. Исходные данные приняты за 100%. Количество положительных реакций представлено в виде скользящих средних (2_I —10 и 2_{II} —8 животных).

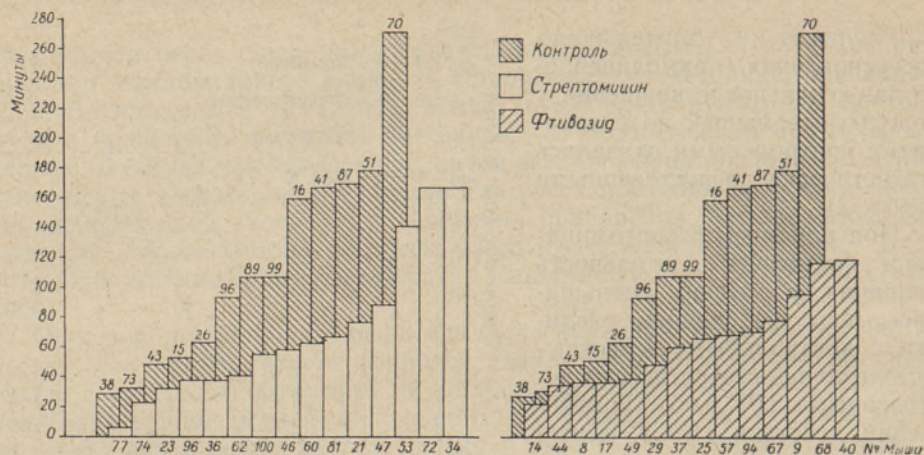


В литературе имеются данные (Р. О. Драбкина, Е. П. Синельникова, 1951) о том, что экспериментальный туберкулез белых мышей излечим только большими дозами стрептомицина — 3000 ЕД на мышь в сутки. Вместе с тем, LD₅₀ определена К. М. Коваленковым (1954) для стрептомицина в 500 000 ЕД/кг. Таким образом, нами исследовалось действие терапевтической дозы стрептомицина, далекой от смертельной.

Таблица 2

Длительность восстановления прямолинейного движения мышей (в сек.) после вращения

Показатели	Группа			
	контрольная	получавшая		
		стрептомицин	фтивазид	ПАСК
Средняя длительность и ее ошибка M ± m	58,2 ± 4,7	57,8 ± 5,5	69,7 ± 10,5	44,7 ± 10,6
P разности между средними длительностями для контрольной и подопытной групп	—	>0,50	>0,20	>0,20



Фиг. 2. Длительность плавания белых мышей.

По данным М. А. Клебанова и Р. О. Драбкиной (1957), белые мыши переносят подкожное введение стрептомицина в дозах 200 000 ЕД/кг (200 ЕД/г) в течение нескольких месяцев. Между тем из представленного экспериментального материала выяснилось, что доза стрептомицина в 150 ЕД/г препятствует выработке у мышей оборонительного рефлекса.

Как известно, наиболее частыми побочными явлениями, вызываемыми стрептомицином у больных, являются расстройства равновесия и слуха. В наших опытах у мышей, получавших стрептомицин, после повторного (27 раз) введения препарата расстройства вестибулярного аппарата не развивались, о чем можно судить по одинаковой с контрольными мышами скорости восстановления прямолинейного движения. На основании полученных результатов можно сказать, что стрептомицин вызывает значительные изменения нервной деятельности (выработка условного рефлекса нарушена после введения очередных доз) уже тогда, когда при повторном применении его нарушений равновесия еще не наблюдается. Можно полагать, что наблюдающееся у больных после длительного введения стрептомицина нарушение равновесия, часто носящее устойчивый характер, является показателем более сильного поражения нервной системы и ему предшествуют патологические функциональные сдвиги в нервной системе после очередных доз. Длительность плавания, отражающая работоспособность организма мышей, тоже укоротилась уже тогда, когда устойчивого нарушения функции равновесия еще не было установлено. Результаты исследования показывают, что доза стрептомицина, эффективная в смысле антибактериального действия, нарушает деятельность центральной нервной системы.

По литературным данным, эффективной терапевтической дозой фтывазида является 0,6 или 0,62 мг на мыш (Р. О. Драбкина, Г. С. Гинсбург, 1953; Г. Н. Першин, О. О. Макеева, 1953). Однако ежедневное введение фтывазида в течение полутора месяцев в дозе 100 мг на мыш (приблизительно 5 мг/г) (Г. Н. Першин, О. О. Макеева, 1953) не вызывало заметных изменений. В нашей более ранней работе (В. М. Суй, 1957), доза фтывазида в 0,25 мг/г при повторном применении не стимулировала и не нарушала условнорефлекторной деятельности, а в 1 мг/г — ослабляла выработанный условный положительный оборонительный рефлекс.

Использованная в данной работе доза фтивазида (1 мг/г) превышает эффективную терапевтическую дозу примерно в 30 раз и все же она оказалась не более токсичной, чем терапевтическая доза стрептомицина. Результаты опытов показывают, что после введения фтивазида выработка условного оборонительного рефлекса возможна, но происходит медленнее, чем в контрольной группе. Фтивазид в использованной дозе оказывал влияние также на более низкие функции нервной системы, о чем свидетельствует падение способности к суммации импульсов. То, что фтивазид поражает организм, вытекает и из сокращения длительности плавания.

Прирост положительных оборонительных реакций у мышей, получивших 0,75 мг/г ПАСК (эффективная терапевтическая доза — по Т. Н. Яценко, 1954), был в некоторые периоды опытов выше, чем у контрольной группы. Это говорит о благоприятном действии ПАСК на высшую нервную деятельность.

В статье, появившейся после окончания нашей работы, Р. О. Драбкина и Е. Ф. Чернушенко (1961) на основании своих исследований высказывают мысль, что в действии ПАСК приходится учитывать не только его специфическое антибактериальное действие, но и его положительное действие на реактивность организма. Эти данные в известной мере согласуются с нашими.

Стрептомицин и фтивазид в применявшихся дозах, по-видимому, влияют на основные нервные процессы, ослабляя активное состояние коры головного мозга. ПАСК же создает для приобретения рефлекса благоприятное состояние нервных процессов.

Выводы

1. Повторные инъекции стрептомицина по 150 ЕД/г не вызывали устойчивого нарушения функции вестибулярного аппарата у белых мышей, в то время как под влиянием очередных доз нарушалась выработка оборонительного рефлекса и снижалась работоспособность.

2. Повторное введение фтивазида в дозе 1 мг/г резко замедляло выработку условного оборонительного рефлекса, ослабляло способность суммировать подпороговые импульсы и снижало работоспособность.

3. Повторное введение ПАСК в дозе 0,75 мг/г оказывало известное положительное влияние на скорость выработки условного оборонительного рефлекса. На способность центральной нервной системы мышей суммировать подпороговые импульсы и на работоспособность указанная доза ПАСК существенного влияния не оказала.

ЛИТЕРАТУРА

- Александров И. С., Цибина М. П., 1947. Сб. «Материалы по токсикологии сланцепродуктов». Тр. Ленингр. н.-и. ин-та гигиены труда и профзаболеваний, т. XI, ч. 1, 48—54. Л.
- Аносос Н. Н., Розин М. А., 1956. Прозерин, эзерин, дибазол и их применение в невропатологии. Л.
- Васильев К. Г., Карев И. С., Лазарев Н. В., Люблина Е. И., Овчаров В. Г., 1957. О возможности повышения устойчивости организма к действию вредных факторов среды. Гигиена труда и профессиональные заболевания, 2, 19—24.

- Голубев А. А., 1958. К вопросу о применении метода условных рефлексов в токсикологии. Труды научной сессии, посвященной итогам работы за 1956 год. Гос. научно-исследовательский ин-т гигиены труда и профзаболеваний, 231—237. Л.
- Драбкина Р. О., Синельникова Е. П., 1951. О распределении стрептомицина в жидкостях, органах и тканях организма и его выделении. Пробл. туберкулеза, 5, 13—20.
- Драбкина Р. О., Гинсбург Г. С., 1953. О действии фтивазида при экспериментальном туберкулезе. Врачебн. дело, 8, 697—702.
- Драбкина Р. О., Чернушенко Е. Ф., 1961. О действии парааминосалициловой кислоты (ПАСК) на реактивность организма в эксперименте. Пробл. туберкулеза, 1, 76—82.
- Клебанов М. А., Драбкина Р. О., 1957. Химиотерапия больных туберкулезом, 78—79. Киев.
- Коваленков К. М., 1954. К фармакологии отечественного стрептомицина. Фармокол. и токсикол., 1, 28—32.
- Першин Г. Н., Макеева О. О., 1953. Химиотерапевтическая активность фтивазида при экспериментальном туберкулезе. Пробл. туберкулеза, 2, 16—21.
- Рылова М. Л., 1959. О методах исследования действия ядов при хроническом отравлении животных. Сб. «Гигиена, токсикология и клиника новых инсектофунгицидов», 44—50. Киев.
- Рылова М. Л., 1960. Применение интегральных методов исследования для выявления действия окиси углерода на животных при повторных затравках. Сб. «Промышленная токсикология». Ин-т гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, 264—270. М.
- Суй В. М., 1957. О влиянии фтивазида на условнорефлекторную деятельность белых мышей. Фармакол. и токсикол., 3, 18—23.
- Яценко Т. Н., 1954. ПАСК в терапии экспериментального туберкулеза. Сб. «Лечение туберкулезных больных препаратом ПАСК», 34—48. М.

*Институт экспериментальной и клинической медицины
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
16. V 1961

STREPTOMÜTSIINI, FTIVASIIDI JA PAS-i KROONILISEST TOIMEST VALGETE HIIRTE KESKNÄRVISÜSTEEMI MÕNEDESSE TALITLUSTESSE

V. Sui

Resümee

Kirjanduses leiduvaist andmeist streptomütsiini, ftivasiidi ja PAS-i toime kohta närvisüsteemisse ei piisa nimetatud preparaatide toime iseloomustamiseks närvisüsteemi talitlustesse, eriti ravi korral tekkivate kõrvalnähtude kujunemisse. Tuberkuloosivastaste ravimite pikaajalise tarvitamise puhul on eriti oluline selgitada nende preparaatide korduvast manustamisest põhjustatud nähte kesknärvisüsteemi talitluses.

Uurisime üldmäärgitud preparaatide toimet 28 päeva vältel valgete hiirte tingitud kaitserefleksi omandamise kiirusesse, impulsside summatsioonisse, tasakaaluaparaadi funktsioonisse ja ujumise kestusesse (funktsionaalne proov raske füüsilise koormuse näol) ning tegime järgmised tähelepanekud:

1. Streptomütsiini korduv süstimine annuses 150 Ü/g ei tekitanud tasakaaluaparaadi funktsiooni püsivat kahjustust, samal ajal kui streptomütsiini järjekordsete annuste toime all kaitserefleksi omandamine polnud võimalik ja ujumise kestus lühenes.

2. Ftivasiidi korduv manustamine annuses 1 mg/g aeglustas tingitud kaitse-refleksi väljatöötamist, nõrgendas alaläviste impulsside summatsiooni ja lühendas ujumise kestust.

3. PAS-i korduv manustamine annuses 0,75 mg/g teataval määral soodustas kaitse-refleksi omandamist. Alaläviste impulsside summatsiooni ja ujumise kestust see annus aga oluliselt ei mõjutanud.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse
16. V 1961

THE CHRONIC EFFECT OF STREPTOMYCIN, PHTHIVAZIDUM AND PAS ON THE ACTIVITY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF WHITE MICE

V. Sui

Summary

The data on the effect of Streptomycin, Phthivazidum and PAS on the nervous system, available in the literature up to-date, are not sufficient for an all-round elucidation of the influence of the above-mentioned preparations upon the activities of the nervous system, especially at the formation of side-effects arising during the treatment. At the application of the above-mentioned antituberculous drugs over a longer period of time it is necessary to state the side-phenomena caused by a repeated administration of these remedies.

We studied, during 28 days, the effect of the above-mentioned drugs on the rapidity of the formation of conditioned defensive reflexes, summation of impulses, functions of the equilibrium apparatus and the duration of swimming (functional tests by heavy physical loading) in white mice, and made the following observations.

1. Streptomycin, in a dose of 150 u/g, injected repeatedly, caused no permanent injury to the function of the equilibrium apparatus, if it was possible to acquire the defensive reflex and if the duration of swimming was reduced.

2. Phthivazidum, in a dose of 1 mg/g, introduced repeatedly, slowed up the elaboration of the conditioned defensive reflex, weakened the summation of the subthreshold impulses and reduced the duration of swimming.

3. P A S, in a dose of 0.75 mg/g, introduced repeatedly, to a certain extent encouraged the acquisition of the defensive reflex, but had no particular effect on the summation of subthreshold impulses or the duration of swimming.

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

Received
May 16th, 1961