

О. Г. Баклаваджян, С. А. Арутюнян

ДЕЙСТВИЕ КУРАРЕПОДОБНОГО ВЕЩЕСТВА, ДИТИЛИНА,
НА ОТВЕТНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ КОРЫ И РЕТИКУЛЯРНОЙ
ФОРМАЦИИ

Действие курарезирующих средств на центральную нервную систему изучено недостаточно. В частности, имеются противоречивые данные относительно влияния кураревых веществ на электрическую активность мозга. Так, первое электроэнцефалографическое изучение действия кристаллического d-тубокурарина на биопотенциалы мозга (Пик и Унна, 1945) показало, что тубокурарин угнетает, а иногда полностью подавляет электрическую активность мозга. Данные Гирдена (1948), однако, показывают, что спонтанные потенциалы не меняются при кураризации. Сходные выводы были сделаны Смитом и сотрудниками (1947). Бовэ и Лонго, изучая действие природных и синтетических кураре на ЭЭГ интактных кроликов, пришли к выводу, что кураревые вещества в условиях искусственного дыхания даже в дозах, в 100 раз превышающих нормальные летальные дозы, не меняют ЭЭГ.

Сааков (1957) показал, что действие одного из распространенных курареподобных средств, дитилина, на спонтанную биоэлектрическую активность коры и на ее реактивность зависит от применяемой дозы: малые дозы, вызывающие обездвиживание животного без остановки дыхания, вызывают незначительную депрессию биопотенциалов, а большие дозы (15—20 LD) вызывают длительную и резко выраженную депрессию электрической активности коры мозга. В отношении другого курареподобного вещества, диплацина, установлено (Брискин и Гордеева, 1959), что большие дозы угнетают корковую функцию, а меньшие дозы, вызывающие минимальное мышечное расслабление, не вызывают существенных изменений ЭЭГ. Наконец, Остоу и Гарния (1949) установили, что даже небольшие дозы интокстрина и d-тубокурарина, наряду с угнетением спонтанной электрической активности, угнетают также первичный ответ в коре при раздражении периферических нервов и спинного мозга.

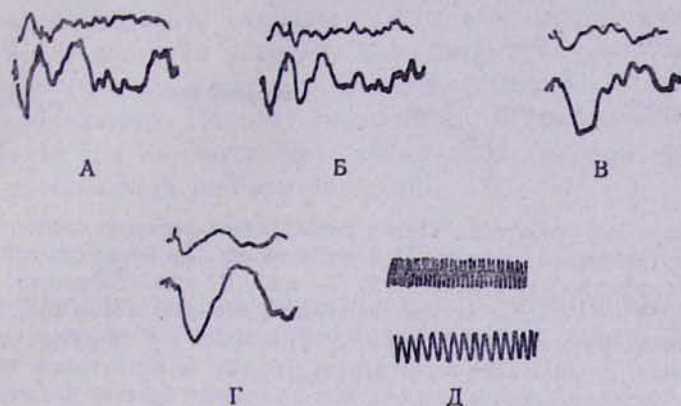
Приведенный перечень литературы показывает, что данные о центральном действии курареподобных веществ противоречивы. Всестороннее изучение фармакодинамики кураревых веществ весьма актуально и имеет большое значение для клиницистов и физиологов. Большие достижения в области нейрофизиологии, в частности мощное развитие физиологии ретикулярной формации в последние годы,

повысили интерес физиологов к синтетическим курареподобным веществам (как известно, физиология ретикулярной формации обычно изучается на обездвиженных животных). В наших исследованиях нам также было необходимо применять курарезирующие вещества для обездвиживания животного. Учитывая, что одно из наиболее распространенных курареподобных средств, дитилин, имеет мощное парализующее действие на скелетную мускулатуру при наличии минимальной токсичности, мы решили применять его при изучении некоторых вопросов физиологии ретикулярной формации. Однако, не встретив в литературе данных о действии дитилина на первичные ответы коры и ретикулярной формации при раздражении периферических нервов, мы были вынуждены в специальных опытах провести это изучение. Изложению результатов этих опытов посвящено настоящее сообщение. Дитилин был любезно предоставлен нам академиком А. Л. Мнджояном, под руководством которого он был впервые синтезирован в 1947—1948 гг. в Институте тонкой органической химии АН АрмССР.

Методика. Опыты ставились на кошках. Операционная подготовка животного производилась под эфирным наркозом. После вскрытия черепа, снятия твердой мозговой оболочки и обнажения сенсомоторной зоны коры последняя непрерывно орошалась физраствором температурой в 38—39°. Вслед за трахеотомией и вставлением канюли в бедренную вену кошка фиксировалась на стереотаксическом приборе. Потенциалы коры отводили при помощи пуговчатого серебряного электрода. Отведение униполярное. Потенциалы ретикулярной формации отводили также униполярно при помощи иголки из нержавеющей стали, изолированной по всей длине за исключением кончика. Иглу вводили в мезенцефалическую часть ретикулярной формации по координатам атласа Джаспера и Ажмон-Марсана. В данной серии опытов точность попадания электрода контролировалась физиологически. Как известно, нембутал подавляет электрические ответы ретикулярной формации в таких дозах, которые еще не действуют на ответные потенциалы сенсомоторной зоны коры. Поэтому в конце каждого опыта внутривенно вводили нембутал. Если при этом наблюдалось подавление первичных ответов ретикулярной формации без изменения коркового потенциала, мы считали, что электрод локализован правильно. Электрическое раздражение периферических нервов *n. splanchnicus* и *n. superficialis radialis* производилось при помощи стимулятора парных импульсов, сконструированного экспериментальной мастерской Института физиологии АН АрмССР под руководством старшего инженера Ю. Н. Тиратурыана.

Дитилин вводили внутривенно в дозах от 0,1 до 3 мг/кг. Опыты ставились в камере при температуре 34—35°C. Потенциалы отводились в двухканальный усилитель переменного тока с симметричным входом и регистрировались на фотопленке с экрана двухлучевого катодного осциллографа фирмы Орион.

Результаты. Внутривенное введение дитилина в дозах 0,1—0,2 мг/кг вызывает кратковременную остановку дыхания и нервно-мышечный паралич. На этом фоне сильное электрическое раздражение п. *superficialis radialis* не вызывает сокращения лапки животного. Регистрация ответных потенциалов показывает, что при этом функциональное состояние коры и ретикулярной формации не меняется. Об этом свидетельствует то, что амплитуда, конфигурация и латентный период первичных ответов такие же, как и до введения дитилина (фиг. 1). Применение парных стимуляторов дало возможность опреде-



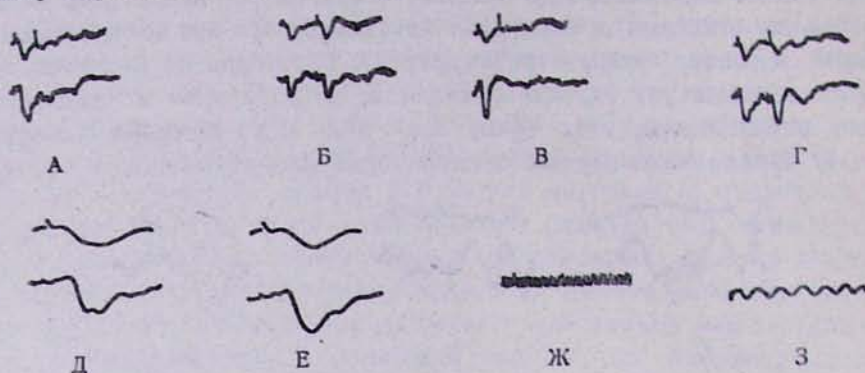
Фиг. 1. Ответные потенциалы коры и ретикулярной формации среднего мозга после внутривенного введения малых доз (0,1—0,2 мг/кг) дитилина. А—до введения дитилина рефрактерность 60 м/сек. Б—после внутривенного введения 0,1 мг/кг дитилина—рефрактерность 60 м/сек. В—до введения дитилина латентный период—12 м/сек. Г—после введения дитилина в дозе 0,1 мг/кг латентный период—12 м/сек. Д—отметка времени при медленной и быстрой скорости пробега луча—100 гц

лить рефрактерность нервных структур, от которых отводятся первичные ответы. Было установлено, что дитилин в указанной дозе не вызывает изменения рефрактерности. Так, если до введения дитилина второй ответ получается при расстоянии между стимулами в 60 м сек, после введения его хороший ответ от второго стимула получается при таком же интервале. Рефрактерность не меняется не только в коре, но, что очень важно, и в ретикулярной формации (фиг. 1—А и Б).

Применение дитилина в дозе 1 мг/кг внутривенно вызывает длительную остановку дыхания и длительный нервно-мышечный паралич. Однако и в этом случае первичные ответы коры и ретикулярной формации не угнетаются, латентный период, амплитуда и рефрактерный период потенциалов не меняются (фиг. 2).

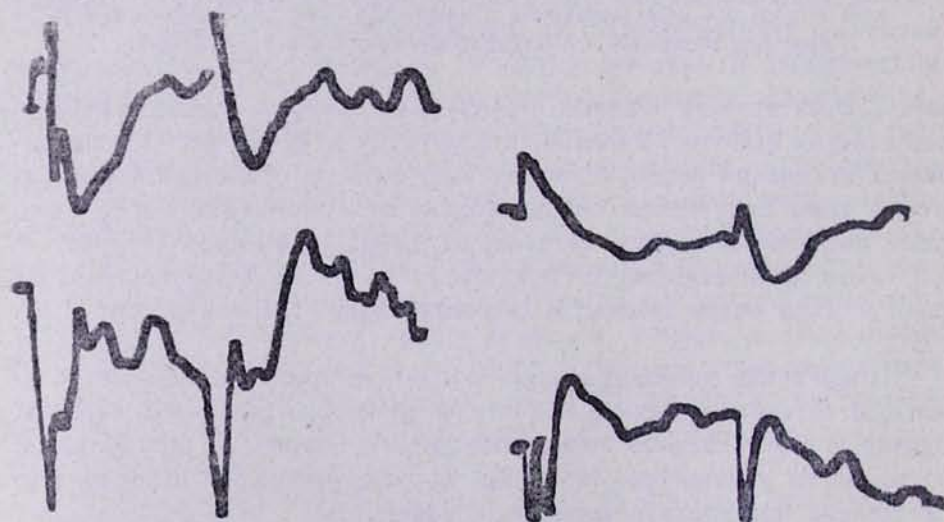
В серии опытов дитилин вводили внутривенно в дозах 2—3 мг/кг. Данные этих опытов показывают, что в больших дозах дитилин вызывает угнетение первичных ответов коры и ретикулярной формации. Из фиг. 3 видно, что наряду с уменьшением амплитуды первич-

ного ответа удлиняется и рефрактерный период. Если до введения дитилина второй стимул, примененный через 100 м/сек после первого, дает хороший ответ, то после дитилина при таком же расстоянии между парными стимулами второй стимул ответа не дает.



Фиг. 2. Ответные потенциалы коры и ретикулярной формации среднего мозга после внутривенного введения 1 мг/кг дитилина. А, Б—до введения дитилина; расстояние между стимулами 50 (А) и 85 (В) м/сек. Рефрактер. период 85 м/сек. В и Г—после внутривенного введения дитилина в дозе 1 мг/кг; расстояние между стимулами 50 (С) и 85 (Д) м/сек. Д и Е—быстрая скорость; Д—до введения дитилина—латентный период 13 м/сек. Е—после введения дитилина—латентный период 13 м/сек. Ж и З—отметка времени при медленной и быстрой скорости пробега луча—100 гц

В случаях одновременного отведения потенциалов от коры и от ретикулярной формации, в конце каждого опыта локализация электродов проверялась путем внутривенного введения нембутала.



Фиг. 3. Влияние больших доз дитилина на ответные потенциалы коры и ретикулярной формации. Сверху вниз: потенциалы ретикулярной формации; потенциалы коры. А—до введения дитилина, Б—после внутривенного введения дитилина в дозе 2 мг/кг

При нахождении электрода в ретикулярной формации введение нембутала вызывает избирательное подавление ответных потенциалов в ретикулярной формации, не подавляя корковой реакции.

На основании результатов наших опытов можно сделать вывод, что дитилин в дозах, в 5—10 раз превышающих летальные дозы, не подавляет первичного ответа коры от раздражения периферических нервов.

Важно отметить, что в указанных дозах, вызывающих длительный нервно-мышечный паралич, отсутствуют сдвиги и со стороны функционального состояния ретикулярной формации.

Подавление первичных ответов при применении более высоких концентраций препарата указывает на то, что дитилин в больших дозах блокирует частично передачу импульсов и в синапсах центральной нервной системы. Однако применение таких больших доз не является необходимым. Поэтому смело можно рекомендовать дитилин в эксперименте при изучении физиологии ретикулярной формации и корково-подкорковых взаимоотношений.

Հ. Գ. Բակլավայան և Ա. Ա. Հարությունյան

ԿՈՒՐԱՐԵՆՄԱՆ ՆՅՈՒԹԻ ԴԻՏԻԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ
ԿԵՂԵՎԻ ԵՎ ՌԵՏԻԿՈՒԼԱՐ ՅՈՐՄԱՅԻԱՅԻ ՊԱՏԱՍԽԱՆ
ՊՈՏԵՆՑԻԱԼՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ստացված տվյալների հիման վրա կարելի է անել հետևություն, որ դիտիլինի 5—10 անգամ բարձրացված դոզաները, երբ գրգիռը տրվում է պերիֆերիկ ներվերից, չեն ընկճում կեղևի սկզբնական պատասխանին:

Կարևոր է նշել, որ հիշյալ դոզաներում, որոնք առաջ են բերում ներվամկանային սխտեմի երկարատև անդամալուծություն, բացակայում է նաև ռետիկուլար ֆորմացիայի կողմից ֆունկցիոնալ տեղաշարժը:

Սկզբնական պատասխանի ընկճումը պրեպարատի ավելի բարձր խտության կիրառման դեպքում, ցույց է տալիս, որ դիտիլինի մեծ դոզաները մասնակիորեն բլոկադայի են ենթարկում իմպուլսների հաղորդումը կենտրոնական ներվային համակարգության սինապսներում: Սակայն, այդպիսի մեծ դոզաների կիրառման անհրաժեշտություն չի համարվում: Այդ պատճառով էլ, վստահորեն կարելի է դիտիլինը երաշխավորել էքսպերիմենտալ աշխատանքներում ռետիկուլար ֆորմացիայի և գլխուղեղի կեղևի ու ենթակեղևի մոխհարբերության ֆիզիոլոգիայի ուսումնասիրման համար:

H. G. Baklavajian and S. A. Harutiunian

THE ACTION OF THE CURARE-LIKE SUBSTANCE DITILIN ON EVOKED POTENTIALS OF CEREBRAL CORTEX AND RETICULAR FORMATION

The paper is devoted to a study of the action of the curarelike substance Ditilin (synthesized at the Institute of Fine Organic Chemistry of the Academy of Sciences of the Armenian SSR by A. L. Mnjoyan in

1948—1949) on the evoked potentials of brain cortex and reticular formation.

On the basis of experimental results it is possible to conclude that Ditilin in doses exceeding 5—10 times the lethal dosage does not depress the primary cortical response to stimulation of peripheral nerves. It must be noted that in these doses, which cause prolonged neuromuscular paralysis, changes are not observed in the functional status of the reticular formation too.

The depression of the primary responses when using higher concentrations of the drug shows that such doses of Ditilin partially block the transmission of impulses in the synapses of the central nervous system too. But there is no necessity to use such high doses. Hence Ditilin may be readily recommended to be used in experiments aiming to study the physiology of the reticulo-formation and cortico-subcortical correlations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брискин А. И., Гордеева Н. П. К вопросу о центральном компоненте действия курареподобных веществ. IX съезд Всесоюзного общ. физиологов, биохимиков и фармакологов, Москва—Минск, 1959. Тезисы докладов.
2. Данилов А. Ф., Михельсон М. Я. и Рыболовлев Р. С. Фармакологические свойства дитилина и опыт его применения в клинике. Из книги: «Дитилин и опыт его клинического применения», Ереван, 1957, стр. 92.
3. Сааков Б. А. К фармакодинамике и практическому применению дитилина. Из книги: «Дитилин и опыт его клинического применения», Ереван, 1957, стр. 56.
4. Bovet D., Longo V. G., J. Electroenceph. & Cl. neurophys. 5; 225—234. 1953.
5. Girden E., J. Neurophysiology, 11, 169—174, 1948.
6. Ostow M., Garcia F., J. Neurophys., VXII, № 4, 1949.
7. Pick E., P. Unna K., J. Pharmacology, 83; 59—70, 1945.
8. Smith S. M., Brown H. O., Toman J. E. P., Goodman L. S., Anaesthesiology, 8; 1—14, 1947.