

Р. Р. Сафразбекян

О фармакологических свойствах фуразола*

Препарат фуразол отобран для подробного фармакологического исследования из большого числа соединений, синтезированных в лаборатории фармацевтической химии АН Армянской ССР под руководством действительного члена АН Армянской ССР А. Л. Мнджояна.

Предварительные опыты были поставлены на децеребрированных кошках с перерезкой мозга на уровне передних бугров четверохолмия. Записывалось дыхание, кровяное давление и рефлекторные сокращения пслухожильной мышцы при электрическом раздражении большеберцового нерва. Препарат вводился в дозах 1,5, 10 и 20 мг/кг веса в бедренную вену, в объеме, не превышающем 2 мл. Предварительно, в течение примерно 2 минут, записывался исходный—«фон» дыхания, кровяного давления и рефлекторных сокращений.

В результате исследования (на 16 кошках) оказалось, что фуразол, в указанных дозах на дыхание децеребрированной кошки влияет незначительно. Более или менее отчетливое, кратковременное возбуждение дыхания наблюдается чаще при дозах, превышающих 5 мг/кг веса. Возбуждение дыхания обычно совпадает во времени с понижением кровяного давления (рис. 1).

При введении фуразола в дозе 5 мг/кг веса часто наблюдается понижение кровяного давления, достигающее в среднем 37% (за 100% принималась величина давления в мм ртутного столба до введения препарата). Обычно кровяное давление восстанавливалось в течение 10 минут и ранее. С повышением дозы усиливалось гипотензивное действие и увеличивалась длительность восстановления кровяного давления. Так, например, после введения фуразола в дозе 20 мг/кг веса в ряде случаев наблюдалось понижение давления на 67%; обычно восстановление наступало не позже 20 минут.

В этих же опытах на децеребрированных кошках наиболее интересным оказалось влияние фуразола на рефлекторные сокращения полусухожильной мышцы. Действие препарата выражалось в 3—4-фазном изменении рефлекторной деятельности: 1 фаза—первоначальная кратковременная стимуляция сокращений, 2 фаза—угнетение рефлексов, 3 фаза—спонтанные сокращения, 4 фаза—поздняя стимуляция. В отдельных опытах перечисленные фазы были выражены в разной степени; усиление сокращений полусухожильной мышцы обычно наблюдалось при введении препарата в дозах 1—5 мг/кг веса (рис. 3), тогда как угнетение было от-

* Руководитель работы заслуженный деятель науки, проф. Н. В. Лазарев.

мечено чаще после введения больших доз, а также при повторном введении фуразола в малых дозах (рис. 1).

Данные о влиянии фуразола на рефлекторную деятельность децеребрированной кошки были подтверждены в опытах на кроликах с неповрежденной нервной системой. Изучалось влияние препарата на различные характеристики сгибательного рефлекса задней конечности в ответ на электрическое раздражение кожи стопы по методу Е. И. Люблиной [1]. Как было показано Е. И. Люблиной [1, 2], этот метод дает возможность судить о влиянии минимальных количеств вещества на рефлекторную деятельность животных.

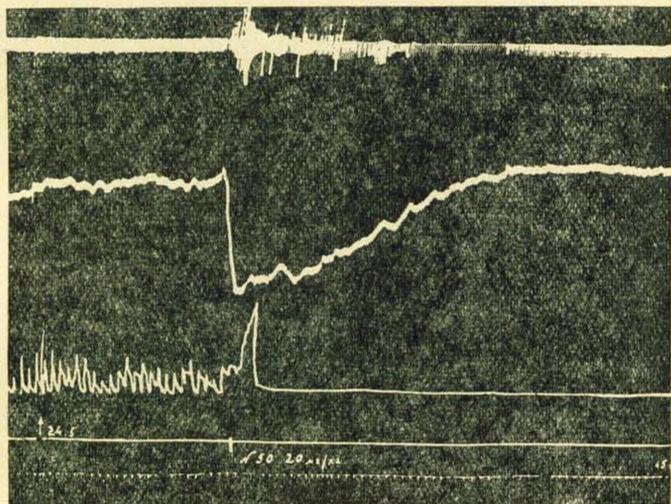


Рис. 1. Влияние фуразола на дыхание, кровяное давление и рефлекторные сокращения полусухожильной мышцы децеребрированной кошки.

Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, рефлекторные сокращения полусухожильной мышцы, отметка введения препарата, отметка времени, равная 10 секундам.

Опыты поставлены на 4 кроликах. Регистрировалось время развития мышечного напряжения с момента нанесения раздражения до развития максимального напряжения мышц, и до развития напряжения мышц с силой 0,7 и 0,2 кг. Записывалась также максимальная сила рефлекторного сокращения конечности (в кг). Электрическое раздражение наносилось через каждые 5 минут. В течение получаса до введения фуразола записывался исходный «фон» сокращений задней конечности, после чего внутривенно вводился фуразол в дозе 5 мг/кг веса в объеме 2 мл. В контрольных опытах в том же объеме вводился физиологический раствор. Средняя величина времени развития мышечного напряжения до введения препарата принималась за 100%.

В этих опытах наблюдалось первоначальное кратковременное усиление и последующее длительное угнетение рефлекторной деятельности. Осо-

бенно отчетливо изменялось время сокращения конечности с силой 0,7 кг (рис. 2).

Для выяснения точки приложения действия фуразола на децеребрированных кошках были поставлены опыты, в которых препарат вводился как и в предыдущих опытах внутривенно, но регистрировались сокращения полусухожильной мышцы в ответ на раздражение периферического конца перерезанного седалищного нерва. Изучено влияние препарата в дозах 5, 10, 20 мг/кг веса. В результате этих опытов было установлено, что фуразол на сокращения мышцы, вызванные раздражением двигательного нерва, не влияет.

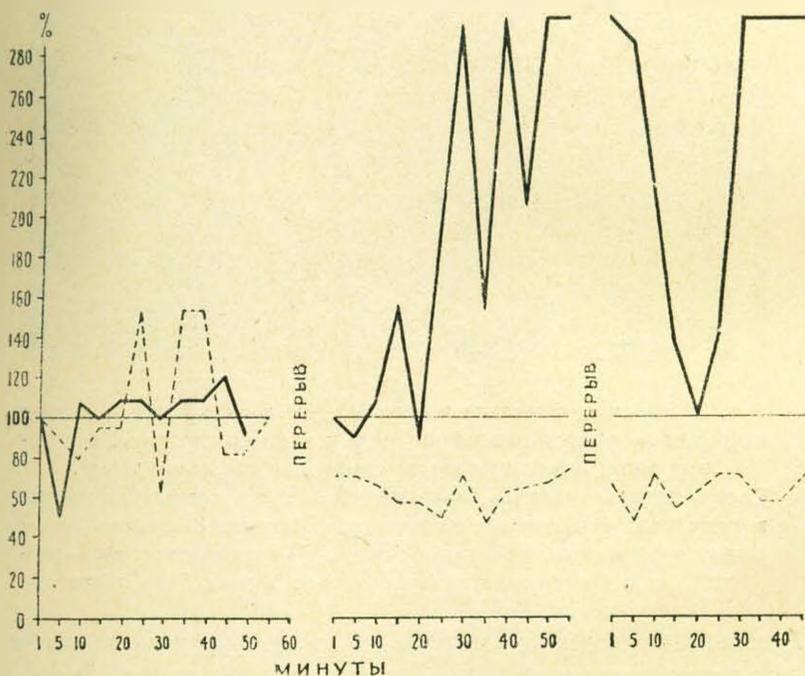


Рис. 2. Влияние фуразола на время развития рефлекторного сокращения мышц задней конечности кролика с силой 0,7 кг (t 0,7), определенное по методу Е. И. Люблиной.

По вертикальной оси отмечено время развития рефлекторного сокращения— $t_{0,7}$ в процентах по отношению к средней величине $t_{0,7}$ до введения фуразола. По горизонтальной оси отмечено время раздражения кожи стопы. Раздражение наносилось 1 раз в каждые 5 минут. Сплошная линия—изменение $t_{0,7}$ после введения фуразола в дозе 5 мг/кг; прерывистая линия—изменение $t_{0,7}$ после введения физиологического раствора.

Отсутствие действия на периферический двигательный отрезок рефлекторной дуги особенно наглядно в опытах, в которых на децеребрированных кошках производилась одновременная запись как рефлекторных сокращений полусухожильной мышцы (на одной конечности), так и сокращений в ответ на раздражение седалищного нерва (на другой). Пре-

парат вводился внутривенно в дозе 5 мг/кг веса. В этих условиях совершенно очевидно отсутствие действия препарата на двигательный периферический отрезок рефлекторной дуги (рис. 3).

Итак, изменение рефлекторной деятельности после внутривенного введения препарата является следствием действия его на оставшуюся после децеребрации часть центральной нервной системы.

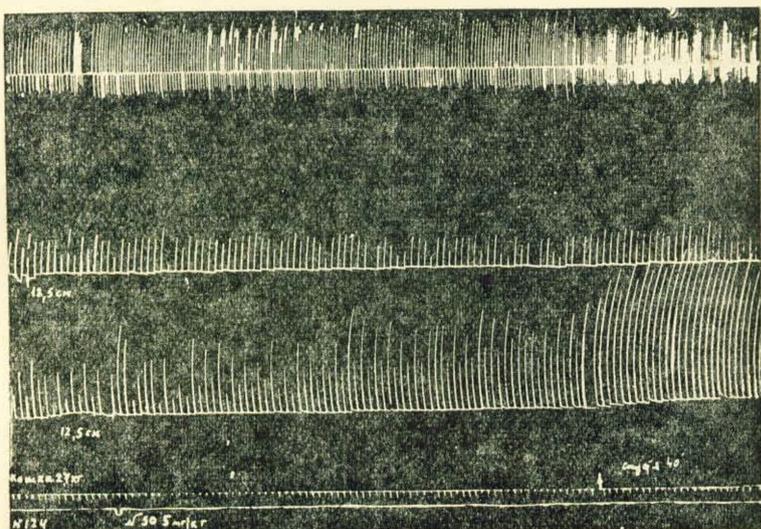


Рис. 3. Влияние фуразола в дозе 5 мг/кг веса на рефлекторные сокращения полусухожильной мышцы и на сокращения, вызванные электрическим раздражением двигательного нерва. Сверху вниз: 1—дыхание, 2—сокращения полусухожильной мышцы в ответ на раздражение седалищного нерва, 3—рефлекторные сокращения полусухожильной мышцы, 4—отметка времени—равна 15 сек. Отметка введения фуразола в дозе 5 мг/кг веса.

В дальнейших опытах изучалось действие фуразола на течение сеченовского торможения у лягушек. Опыт начинался спустя 30 минут после перерезки мозга на уровне зрительных бугров. Время развития рефлекторной реакции определялось погружением одной из задних конечностей в 0,5% раствор серной кислоты. Установив первоначальный «фон» в течение 15 минут, в брюшной лимфатический мешок вводили фуразол в разведениях $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-4}$ в объеме 0,1 мл на 10 г веса. В контрольных опытах лягушкам вводился физиологический раствор в объеме 0,1 мл на 10 г веса. Время рефлекса определялось через каждые 3 минуты. Спустя 0,5, 1 и 2 часа после инъекции фуразола на поверхность среза мозга накладывался кристаллик поваренной соли и определялось время от момента наложения кристалла до развития торможения (отсутствие рефлекторного ответа при непрерывном раздражении конечности в течение 45 секунд), после чего кристалл удалялся, и поверхность мозга тщательно отмывалась физиологическим раствором. Препарат изучен на 30 лягушках.

В результате исследования было установлено, что фуразол в изученных дозах, не влияя на время рефлекса, задерживает развитие сеченовского торможения по сравнению с контрольными опытами. Следует отметить, что способность препятствовать развитию сеченовского торможения присуща веществам, применяемым для восстановительной терапии заболеваний нервной системы (прозерину, эзерину, дибазолу) и ставится в связь с механизмом их лечебного действия (М. А. Розин [3]).

Следующим этапом исследования было выяснение действия фуразола на высшие отделы центральной нервной системы.

Критерием служила двигательная активность белых мышей.

Опыты поставлены на взрослых белых мышах. Животные помещались в специальную камеру, установленную в актографе, где поддерживалась постоянная температура и освещение. Каждое движение мыши передавалось записывающему рычагу актографа, отмечающему на циферблате двигательную активность в условных единицах. Мыши брались в опыт не чаще, чем 1 раз в 3 дня. Фуразол вводился внутрибрюшинно в дозе 5 мг/кг веса, в объеме 0,1 мл/10 г веса. В контрольных опытах в том же объеме вводился физиологический раствор. Было установлено, что фуразол в исследованной дозе не оказывает отчетливого, постоянного влияния на двигательную активность белых мышей.

В последующих опытах на кошках с неповрежденной нервной системой, а также на животных с перерезками мозга на разных уровнях, изучался механизм судорожного действия фуразола.

На кошках с неповрежденной нервной системой опыты ставились в двух вариантах: либо препарат вводился внутривенно (30 мг/кг веса) нефиксированной кошке и велось наблюдение за поведением животного, либо кошку, крепко фиксировали к станку и записывали сокращения мышц антагонистов—полусухожильной и четырехглавой при внутривенном введении фуразола. Запись мышц антагонистов производилась и у животных с перерезками мозга.

В результате опытов на животных (на 6 кошках) с неповрежденной нервной системой было обнаружено, что фуразоловые судороги состоят из нескольких фаз (рис. 4):

1. фаза реципрокных сокращений мышц,
2. тоническая фаза,
3. фаза самопроизвольных подергиваний мышц,
4. длительная фаза угнетения.

У нефиксированных животных дополнительно было отмечено возникновение агрессивности, резкое нарушение координации и понижение болевой чувствительности. В фазе угнетения резко понижалась реакция на любые внешние раздражения. На высоте судорог иногда наблюдалось сильное слюнотечение и расширение зрачков.

У кошек с удаленными полушариями головного мозга (3 опыта), как и у животных с перерезанным на уровне III—IV грудных позвонков спинным мозгом (4 опыта), наиболее четко сохранилась лишь тоническая фаза.

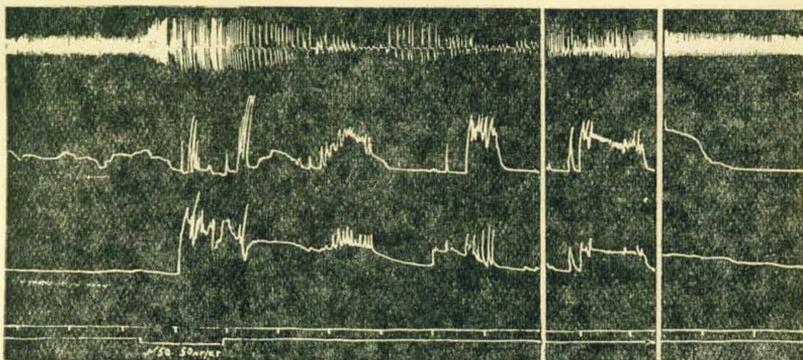


Рис. 4. Запись фуразоловых судорог у кошки, с неповрежденной центральной нервной системой.

Сверху вниз: 1—дыхание, 2—сокращения четырехглавой мышцы, 3—сокращения полусухожильной мышцы, 4—отметка времени—15 сек., 5—отметка введения препарата в дозе 50 мг/кг веса.

Таким образом в результате исследований было установлено, что фуразол является нейротропным ядом. Не оказывая отчетливого влияния на высшие отделы центральной нервной системы (отсутствие влияния на двигательную активность), фуразол в то же время вызывает угнетение рефлекторной деятельности децеребрированных кошек и кроликов с неповрежденной нервной системой. Имеются данные, показывающие, что, видимо, важным звеном в этом действии препарата является его способность нарушать поступление афферентных импульсов в центральную нервную систему. В пользу этого предположения говорят следующие факты: 1) обезболивающее действие препарата при сохранности двигательной функции животного; 2) наличие спонтанных движений, возникающих в ритме импульсов, поступающих из внутренних органов (дыхание, сердечный ритм). Подобная картина, как известно, наблюдается только в специальных условиях после деафферентации животного.

Прежде чем говорить о практической ценности препарата, необходимо было определить его токсичность.

Токсичность препарата изучена на 35 белых мышах. Фуразол вводился внутривенно в дозах 300, 400, 500, 600, 700 и 800 мг/кг веса. Судорожная доза для мышей равна 400 мг/кг веса. 50% смертельная доза (L Д 50), определенная методом суммирования равна 650 мг/кг веса.

Токсичность в хронических опытах изучалась на 14 кроликах, из которых 8 ежедневно вводили фуразол в течение 16 дней по 20 мг/кг веса. Велось наблюдение за изменениями веса, температуры тела и картины крови, причем ни в одном случае существенного различия между состоянием подопытных и контрольных животных отмечено не было.

В ы в о д ы

1. Фуразол является веществом, оказывающим сильное влияние на центральную нервную систему. При действии фуразола наблюдаются отчетливые сдвиги рефлекторной деятельности животных, причем наиболее выражена способность препарата угнетать рефлекторную деятельность.

2. Повидимому, важным звеном в этом действии препарата является его способность нарушать поступление афферентных импульсов в центральную нервную систему.

3. Фуразол препятствует развитию сеченовского торможения у лягушек.

4. Фуразол мало токсичен, не проявляет куммулятивного действия при длительном его введении внутрь.

5. Способность препарата понижать болевую чувствительность при полной сохранности двигательной функции дает основание предложить его для клинического испытания в качестве болеутоляющего средства. Способность фуразола препятствовать развитию сеченовского торможения дает основание предполагать наличие у препарата дибазолоподобного действия, что позволяет предложить его для клинического испытания, в качестве средства для восстановительной терапии заболеваний нервной системы.

Лаборатория фармацевтической химии АН Арм. ССР

Поступило 1 II 1954 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Люблина Е. И. Исследования в области промышленной токсикологии. Сборник работ токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, том. 12, вып. 5, 51, 1948.
2. Люблина Е. И. Фармакология и токсикология, том 15, 5, 60, 1952.
3. Розин М. А. Тезисы докладов IV научной сессии Военно-Морской Медицинской Академии, стр. 110—111, 1952.

Ռ. Ռ. Սահրազբեկյան

ՖՈՒՐԱԶՈԼԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀՍՏԿՈՒՅՑՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

1. Ֆուրազոլը ուժեղ ազդեցություն է թողնում կենտրոնական ներվային համակարգության վրա: Ֆուրազոլը առաջացնում է կենդանիների սեֆելեկտոր գործունեության որոշակի փոփոխություններ, ըստ որում ամենից ազելի բնորոշ է նրա սեֆելեկտոր գործունեության ճնշող հատկությունը:

2. Ըստ երևույթին, ֆուրազոլի այսպիսի ազդեցության կարևոր օղակն է հանդիսանում նրա ընդունակությունը կասեցնել կենտրոնաձիգ իմպուլսների ընթացքը գեպի կենտրոնական ներվային համակարգը:

3. Փուրազուն արգելակում է սեչենովյան արգելակման զարգացումը գորտերի մոտ:

4. Փուրազուն ունի թույլ տոկոսիկ հատկություններ և երկարատև քնդունման ժամանակ կումուլյատիվ ազդեցություն չունի:

5. Պրեպարատի այն հատկությունը, որ նա նվազեցնում է ցավի զգացումը առանց շարժողական ֆունկցիայի վրա ազդելու, թույլ է տալիս առաջարկել այն կլինիկական փորձարկման համար որպես ցավը հանգրստացնող գեղամիջոց:

Այն հանգամանքը, որ ֆուրազոլը արգելակում է սեչենովյան արգելակման զարգացումը, հանգեցնում է այն եզրակացություն, որ ֆուրազոլն ունի դիրազոլանման ազդեցություն, հետևաբար կարելի է առաջարկել այն կլինիկական փորձարկման, որպես միջոց ներվային սխտեմի հիվանդությունների թերապիայի համար: