

ФАРМАКОЛОГИЯ

Н. А. Гаспарян

К фармакологии комбинированного действия морфина, амизила
 и этимизола на центральную нервную систему животных

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР С. А. Мирзояном 19/X 1966)

Согласно литературным данным (^{1, 2}), препараты группы антифеина угнетают кору головного мозга и возбуждают функциональную деятельность ряда подкорковых структур и образований. Теоретически представлялось возможным при помощи этимизола усилить угнетающий эффект морфина или комбинации морфина с амизилом (Аниден—1) на кору головного мозга и ослабить их угнетающий эффект на подкорковые центры.

Нами исследовалось влияние вышеуказанных препаратов и их комбинаций на хвостовую реакцию у мышей (³), на ориентировочную реакцию (⁴) и на поведение мышей, находящихся на вращающемся барабане (модификация теста „вращающегося стержня“ (⁵)), а также на выработку оборонительных рефлексов (⁶). Помимо этого изучено влияние этих препаратов на рефлекторную гиперсекрецию тонкого кишечника (⁷).

Было установлено, что амизил снимал хвостовую реакцию, вызванную введением морфина. Этимизол же оказался в этом отношении слабым синергистом морфина, поскольку в больших дозах (50 мг/кг) несколько ослаблял антагонистический эффект амизила в отношении морфина. При изучении влияния испытуемых препаратов на ориентировочную реакцию и на поведение мышей, находящихся на вращающемся барабане, было установлено, что каждое из испытанных нами веществ и их комбинации оказывали угнетающее действие на ориентировочную реакцию и вызывали нарушение координации движений у мышей, помещенных на вращающийся барабан. Причем наибольший эффект в этом случае показал этимизол, и наименьший — морфин. Однако в отношении ответной реакции на звуковые раздражители этимизол оказался антагонистом как морфина и амизила, так и комбинации этих двух соединений. Несмотря на развившееся торможение двигательной активности у мышей, получивших этимизол, у них наблюдалась повышенная двигательная ответная реакция на звуковые раздражители (табл. 1).

Таблица 1

Влияние морфина, амизила, этимизола и их комбинаций на двигательный компонент ориентировочной реакции у мышей (средние данные)

Препараты и их комбинации	Дозы, мг/кг	Количество мышей в опыте	Показатели импульсного счетчика после введения препарата		
			промежутки времени мин		сумма и доверительные границы
			1—15	15—30	
Контроль	—	10	548±63	496±61	1044±124
	1	10	561±72	553±64	1114±136
Морфин	5	10	516±51	521±56	1037±107
	25	10	252±18	242±15	494±33
	1	10	506±42	484±35	990±77
Амизил	5	10	245±27	222±21	467±48
	1	10	478±36	467±31	945±67
Этимизол	5	10	223±25	205±21	428±46
Морфин + Амизил	1+1	10	478±38	462±35	940±73
	5+5	10	226±22	212±24	438±46
Морфин + Этимизол	1+1	10	452±29	422±27	874±56
	5+5	10	182±17	176±15	358±32
Амизил + Этимизол	1+1	10	375±28	356±29	731±57
	5+5	10	106±7	112±10	218±17
Морфин + Амизил + Этимизол	1+1+1	10	304±24	291±18	595±42
	5+5+5	10	91±6	85±7	176±13

В опытах на мышах с изучением влияния испытываемых препаратов на процесс выработки оборонительных условий рефлексов было установлено, что этимизол, как и морфин и амизил, в дозе 1 мг/кг

Таблица 2

Влияние морфина, амизила, этимизола и их комбинаций на скорость выработки двигательных оборонительных условных рефлексов у мышей (средние данные)

Препараты и их комбинации	Дозы, мг/кг	Количество мышей в опыте	Необходимое количество сочетаний условного раздражения с безусловным	
			положительный сигнал	дифференцировочный сигнал
Контроль	—	10	89,5±11,2	84,2±9,4
	0,1	5	87,2±8,6	77,4±5,8
Морфин	1	5	105,6±8,2	89,7±6,4
Амизил	0,1	5	80,4±10,8	74,8±8,6
	1	5	109,2±6,2	96,4±6,4
Этимизол	0,1	5	66,2±8,3	91,7±11,2
	1	5	104,5±6,9	141,2±11,8
Морфин + Амизил	0,1+0,1	5	84,8±7,7	69,5±7,4
	1+1	5	131,2±6,8	111,2±6,2
Морфин + Этимизол	0,1+0,1	5	75,3±10,2	82,8±8,3
	1+1	5	116,5±5,9	124,8±8,7
Амизил + Этимизол	0,1+0,1	5	68,7±5,3	85,2±8,8
	1+1	5	112,7±8,2	126,8±5,8
Морфин + Амизил + Этимизол	0,1+0,1+0,1	5	87,5±10,4	82,8±7,8
	1+1+1	5	135,2±6,3	129,6±10,9

увеличивал необходимое количество сочетаний условного с безусловным раздражителями. Необходимо отметить, что если морфин и амизил вызывали чрезмерную депрессию подопытных животных, которые становились ареактивными к звуковым раздражителям, то с введением этимизола животные быстро реагировали, как на положительные, так и дифференцировочные звуковые сигналы (табл. 2).

Изучение влияния этих препаратов и их комбинаций на рефлекторное кишечное сокоотделение у собак показало, что морфин и амизил, снижая функциональную деятельность подкорковых структур, угнетают рефлекторную кишечную секрецию. Этимизол же наоборот, резко возбуждает ее (табл. 3).

Таблица 3

Влияние морфина, амизила, этимизола и их комбинаций на рефлекторное кишечное сокоотделение у собак (средние данные)

Препараты и комбинации	Дозы. мг/кг	Количество наблюдений	Количество выделенного сока (в мл) до и после введения препарата				
			1—30 мин.	30—60 мин.	60—90 мин.	90—120 мин.	общая сумма
Контроль	—	5	2,4±0,4	1,8±0,3	1,6±0,3	1,6±0,3	7,4±1,3
Морфин	1	5	1,5±0,2	1,0±0,1	0,9±0,1	1,1±0,2	4,5±0,6
Амизил	0,25	5	1,4±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	4,4±0,8
Этимизол	0,25	4	3,5±0,6	2,9±0,4	1,6±0,4	1,4±0,3	9,4±1,7
	1	5	5,2±0,8	2,7±0,5	2,5±0,6	2,0±0,5	12,4±2,4
Морфин + Амизил	1+0,25	5	0,6±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,7±0,1	2,4±0,4
Морфин + Этимизол	1+1	3	2,0±0,3	1,6±0,3	1,6±0,3	1,4±0,3	6,6±1,2
		5	2,6±0,5	2,3±0,4	2,0±0,4	1,6±0,3	8,5±1,6
Амизил + Этимизол	0,25+1	3	2,0±0,3	1,4±0,3	1,3±0,1	1,3±0,2	6,9±0,9
		5	2,5±0,4	2,2±0,3	2,1±0,3	2,0±0,3	8,8±1,3
Морфин + Амизил + Этимизол	1+0,25+1	4	1,8±0,3	1,9±0,3	1,1±0,2	1,1±0,2	5,9±1,0
		6	2,3±0,4	2,2±0,3	1,8±0,3	1,3±0,3	7,6±1,3

Исходя из полученных данных, можно заключить, что этимизол не только не восстанавливает угнетенную морфином и амизилом функциональную деятельность коры головного мозга, а угнетает ее еще больше. Повышение же ответной реакции животных на звуковые раздражители, как и повышение рефлекторной кишечной гиперсекреции, по всей вероятности, связано с возбуждающим действием этимизола на подкорковые структуры головного мозга.

Институт экспериментальной
медицины АМН СССР

Ն. Հ. ԿԱՍՊԱՐՅԱՆ

Կենդանիների կենտրոնական նյարդային համակարգության վրա մորֆինի, ամիզիլի և էտիմիզոլի համակցված ֆարմակոլոգիական ազդեցության մասին

Համաձայն գրականության տվյալների, անտիֆենի խմրի պատրաստուկները ընկճում են զվսուղեղի կեղևի և միաժամանակ գրգռում են թակեղևային մի շարք կենտրոնների ֆունկցիոնալ գործունեությունը:

Տեսականորեն էտիմիզոլի օպեոթյամբ հնարավոր է ուժեղացնել մորֆինի կամ մորֆինի և ամիզիլի համակցության ընկճողական ազդեցութիւնը գանդուղեղի կեղևի և միաժամանակ թուլացնել՝ ենթակեղևային կենտրոնների վրա: Այդ նպատակով մենք ուսումնասիրեցինք վերը նշված պատրաստուկների և նրանց համակցութիւնների ազդեցութիւնը մկների պոչային, կողմնորոշման ռեակցիաների, պաշտպանողական ռեֆլեքսների մշակման արագության վրա, ինչպես նրանց վարքի փոփոխութիւնները պտտվող թմրուկի վրա: Բացի դրանից ուսումնասիրված է վերը նշված պատրաստուկների ազդեցութիւնը բարակ աղիքների ռեֆլեկտոր հիպերսեկրեցիայի վրա:

Նշենելով ստացված փորձնական տվյալներից, կարելի է եզրակացնել, որ էտիմիզոլը ուժեղացնում է վերականգնեցնում մորֆինի և ամիզիլի կողմից գլոդուղեղի կեղևի ֆունկցիոնալ պոթոնեոթիան ընկճվածութիւնը, այլև ավելի խորն է ընկճում նրան:

Իսկ կենդանիների մոտ նկատվող պատասխան ռեակցիաների ուժեղացումը հանդիպ գանգային զրգոիչների, ինչպես և աղիքային հիպերսեկրեցիայի ռեֆլեկտոր ավելացումը ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է էտիմիզոլի զրգոողական ազդեցությամբ զխուղեղի ենթակեղևային կենտրոնների վրա:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Ք Յ Ո Ւ Ն

- ¹ С. В. Аничков, Ю. С. Бородин, В кн. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, стр. 149, Медгиз, Л., 1962. ² Ю. С. Бородин, В кн. Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, стр. 165, Медгиз, Л., 1962. ³ Штрауб, Dtsch. Med. Nschr., 38, 1462—1463, 1911. ⁴ У Си-жуй, Бюлл. эксперим. биол. и мед. 51, 4, 76, 1961. ⁵ Дунам, Мейе. J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed., 46, 3, 208—209, 1957. ⁶ Н. Я. Лукомский, В кн. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, стр. 65, Л., 1957. ⁷ В. В. Савич, В кн. Сборник научных трудов в честь проф. А. А. Нечаева, стр. 15, Л., 1922.