

Вплив натрійової солі парааміносаліцилової кислоти на деякі судинні рефлексогенні зони

О. І. Козловська і Н. І. Стрижева

В результаті дослідження фармакології парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) показано, що ця речовина поряд з антибактеріальною дією впливає на різні функції організму: серцево-судинну систему, дихання, функцію печінки тощо (Козловська, 1953; Скакун, 1952, і ін.). В дозах, близьких до терапевтичних, парааміносаліцилова кислота викликає невелике збудження дихання. У великих дозах поряд із збудженням дихання препарат спричиняє короточасне підвищення кров'яного тиску. Ця дія ПАСК на дихання і кров'яний тиск організму розглядалася нами як одна з сторін хіміотерапевтичного ефекту даного препарату, що вказує на участь у цьому ефекті всього організму.

При аналізі експериментальних даних щодо механізму дії препарату на серцево-судинну систему і дихання було висловлено припущення, що в його основі лежить рефлекторна реакція інтерорецепторів різних органів і судин.

Роль інтерорецепторів у фізіології і патології організму та їх значення у функціональному зв'язку між корою головного мозку і внутрішніми органами охарактеризовані у численних працях Бикова (1944—1949), Черніговського (1943, 1944) і ін., які показали, що коркові стимули спроможні істотно змінити роботу всіх внутрішніх органів, включаючи перебіг тканинних обмінних процесів завдяки існуванню системи периферичних рецепторних апаратів, які безперервно надсилають сигнали в центри про фізико-хімічний стан внутрішнього середовища організму. Залежність рефлекторних реакцій від структурної цілісності білків і обміну речовин показана в працях Коштовця (1951), Черніговського (1947), Беленького (1948, 1949) і ін.

Встановлено, що хеморецептори закладені не тільки в ділянці синокаротидної і аортальної рефлексогенних зон, а також на всьому протязі судинного апарату: в перикарді, органах травного тракту (Биков, 1947; Черніговський, 1943, 1949; Лебедева, 1951, 1952), залозах внутрішньої секреції (Лебедева, 1951), внутрішніх статевих органах (Айрапетянц, 1949).

В літературі є численні праці, в яких висвітлений вплив фармакологічних агентів на хеморецептори каротидних клубочків (Анічков, 1951; Беленький, 1948, 1952; Поляков-Станевич, 1938), аорти (Поляков, 1951); периферичних судин кишечника (Лебедева, 1951; Черніговський, 1951).

Дослідження питання про нервову рецепцію натрійової солі парааміносаліцилової кислоти становлять значний інтерес для з'ясування ролі нервової системи в механізмі лікувальної дії цього препарату.

В плані вивчення фармакологічних властивостей натрійової солі ПАСК ми поставили перед собою завдання вивчити її вплив на рефлексогенні зони каротидного синусу і периферичних судин.

Вивчення дії препарату на хеморецептори судин провадилось на судинах вуха кролика за методикою Ніколаєва (1929). Вухо було зв'язане з організмом через п. *auricularis*.

У вушну артерію вставляли привідну канюлю, в яку надходила рідина Рінгер—Локка, підігріта до 38° і насичувана киснем. Тварин наркотизували уретаном, який вводили внутрішньо у 33%-ному розчині в дозі 1—1,5 г на 1 кг ваги. Про реакцію хеморецепторів судин за зміною дихання, яке реєстрували на кімографі за допомогою барабанчика Маррея, і за зміною рівня кров'яного тиску, записаного за допомогою ртутного манометра. Щоб запобігти зсіданню, був використаний 10%-ний розчин лимоннокислого натрію. Щоб переконатися у відповідній чутливості та реактивності хеморецепторів зазначеної зони, ми починали досліди з пропускання ацетилхоліну в розведенні 1 : 10 000 в кількості 2 мл, після чого судини промивали рідиною Рінгер—Локка і перфузували досліджуваний розчин натрієвої солі парааміносаліцилової кислоти. Натрієву сіль ПАСК розчиняли безпосередньо перед застосуванням у рідині Рінгер—Локка, підігрітій до 38° і насиченій киснем. Усі досліджувані розчини препарату були нейтральної реакції (рН 7,0).

В усіх дослідах під впливом ацетилхоліну відзначалися характерне посилення дихання (збільшення амплітуди в два-три рази і почастищення ритму дихання), а також зміна рівня кров'яного тиску двофазного характеру — попереднє підвищення з наступним падінням.

В 16 дослідах препарат випробовували в концентрації 1 : 100, 1 : 250, 1 : 500 і 1 : 1000. При пропусканні розчинів натрієвої солі ПАСК різних концентрацій встановлено, що досліджуваний препарат у розведенні 1 : 1000 не викликає помітних змін дихання і кров'яного тиску у піддослідних тварин. В розведенні 1 : 500 спостерігається незначне почастищення дихання і збільшення його амплітуди. Кров'яний тиск залишався на рівні, близькому до вихідного (рис. 1).

В концентрації 1 : 250 досліджуваний препарат приводив до більш вираженого збільшення амплітуди дихання; кров'яний тиск, як правило, трохи підвищувався. В частині дослідів дихання частішало на 10—50%, його амплітуда збільшувалась вдвоє-втричі у порівнянні з вихідною. У трьох дослідах кров'яний тиск підвищився на 7—11%, в одному досліді при першому пропусканні він знизився на 22%, при другому — підвищився на 16%. Аналогічний ефект з боку дихання і кров'яного тиску спостерігався і при перфузії розчинів натрієвої солі ПАСК у концентрації 1 : 100.

Для вивчення рефлекторних впливів з каротидного синусу ми користувались методикою Мойсеева, Гейманса, Анічкова. Через ізольований каротидний синус, що зберігав з організмом нервовий зв'язок, пропускали розчин Рінгер—Локка, підігрітий до 37 — 38° і насичуваний киснем. Реакція хеморецепторів визначалася за характером рефлексів на дихання і кров'яний тиск. В усіх дослідах чутливість хеморецепторів перевірялася за реакцією на ацетилхолін, який перфузували через синус у концентрації 1 : 10 000 в кількості 2 мл. При цьому спостерігалися почастищення і поглиблення дихання і зміна кров'яного тиску. Після того як дихання і кров'яний тиск встановлювались на постійному рівні, через 10—15 хв. через синус пропускали в певній концентрації розчин натрієвої солі ПАСК. Препарат розчиняли так само, як і в попередніх дослідах.

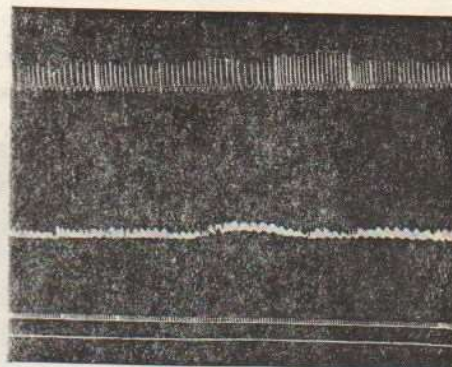


Рис. 1. Зміна дихання і кров'яного тиску при пропусканні натрієвої солі ПАСК у концентрації 1 : 500 через судини ізольованого вуха кролика із збереженою іннервациєю.

Позначення кривих зверху вниз: дихання, кров'яний тиск, відмітка часу — 1 сек., нульова лінія.

Досліди були проведені на 20 кішках вагою від 2,8 до 3,2 кг. Уретан для наркозу вводили внутрішньо у 30%-ному розчині в дозі 1—1,5 г на 1 кг ваги. Натрієву сіль ПАСК перфузували через синус в концентрації 1:10 (3 досліди), 1:100 (4 досліди), 1:200 (4 досліди), 1:250 (4 досліди), 1:500 (5 дослідів).

Натрієва сіль ПАСК при нетривалій перфузії через синус у концентрації 1:1000 не впливає на кров'яний тиск і дихання. В концентра-

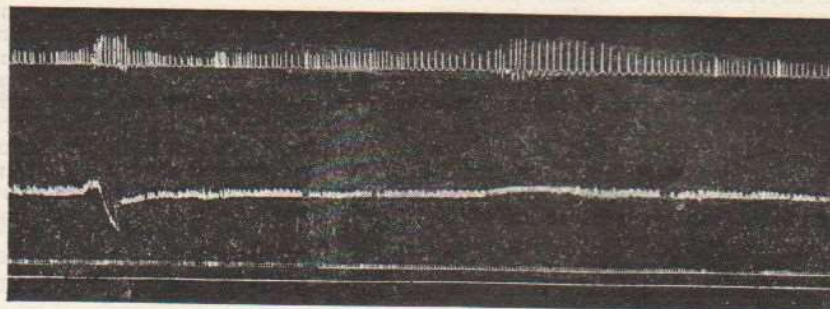


Рис. 2. Зміна дихання і кров'яного тиску при перфузії через ізольований синус натрієвої солі ПАСК у концентрації 1:500.

Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

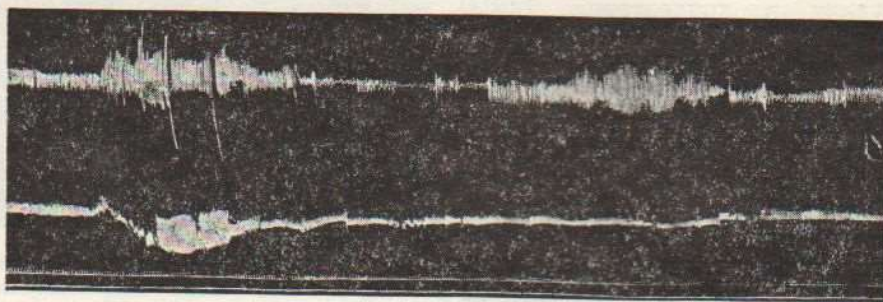


Рис. 3. Зміна дихання і кров'яного тиску при перфузії через ізольований синус натрієвої солі ПАСК у концентрації 1:250.

Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

ції 1:500 у більшій частині дослідів (в 4 з 5) відзначається збільшення амплітуди дихання в основному на 20—50% у порівнянні з нормою. Цей ефект триває недовго. Як тільки починали промивати синус рідиною Рінгер—Локка, амплітуда дихання поверталася до вихідної величини або навіть незначно зменшувалась. Зміни кров'яного тиску були не характерні. Все ж у більшості дослідів спостерігалася тенденція до його підвищення на 3—12% у порівнянні з нормою (рис. 2).

При тривалій перфузії синусу розчинами препарату (протягом 30 хв.) в концентрації 1:500 амплітуда і частота дихання, а також величина кров'яного тиску коливались без певних закономірностей, то перевищуючи норму, то падаючи нижче від неї.

Пропускання через синус натрієвої солі ПАСК у концентрації 1:250 поряд з різким збільшенням амплітуди дихання приводило до його почастішання на 27—63%. Кров'яний тиск підвищувався на 6—11% у порівнянні з вихідною величиною. Як і в попередніх дослідях, ці зміни були короточасні. Промивання синусу розчином Рінгер—Локка вирівнювало дихання і кров'яний тиск (рис. 3).

Натрієва сіль ПАСК у концентраціях 1:200 і 1:100 спричиняє аналогічні зміни дихання. Кров'яний тиск при перфузії цих розчинів крізь синус підвищувався в середньому на 5—14% (рис. 4).

Отже, в результаті проведених нами досліджень встановлена чутливість хеморецепторів судинних зон до натрієвої солі парааміносаліцило-

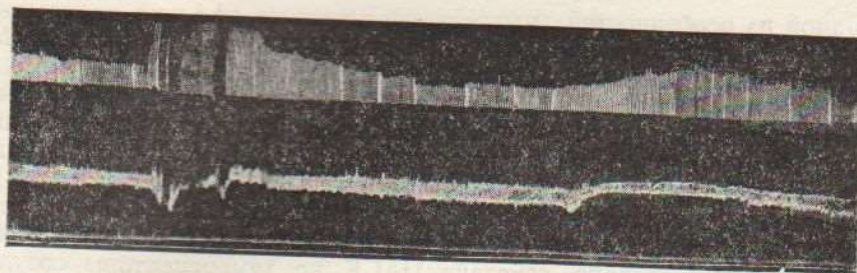


Рис. 4. Зміна дихання і кров'яного тиску при перфузії через ізольований синус натрієвої солі ПАСК у концентрації 1:100.

Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

вої кислоти. Цей факт до певної міри підтверджує наше припущення про участь рефлекторних механізмів в реакції кров'яного тиску і дихання на великі дози натрієвої солі парааміносаліцилової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

- Аничков С. В., Современные вопросы медицинской науки, Москва, 1951.
Аничков С. В., Беленький М. Л., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XXV, № 2, 1948.
Айрапетянц Э. Ш., Труды В.-морск. мед. акад., т. XVII, 1949.
Беленький М. Л., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XXV, № 2, 1948.
Беленький М. Л., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XXVII, № 4, 1949.
Беленький М. Л., Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы, 1952.
Быков К. М., Кора головного мозга и внутренние органы, 1947.
Быков К. М., Черниговский В. Н., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XVIII, 1944.
Козловская О. И., Экспериментальные исследования по фармакологии ПАСК, Автореф. дисс., 1953.
Коштойнц Х. С., Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, Москва, 1951.
Лебедева В. А., Черниговский В. Н., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XXXI, № 3, 1951.
Николаев Н. П., Русский физиолог. журн., т. XII, № 5, 1929.
Скакун Н. П., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XXXIV, № 8, 1952.
Поляков Н. Г., Успехи соврем. биол., т. XXXI, 1951.
Поляков-Станевич Н. Г., Труды В.-мед. акад. им. Кирова, т. XVII, 1938.
Черниговский В. Н., Труды В.-морск. мед. акад., т. XVII, 1949.
Черниговский В. Н., Аfferentные системы внутренних органов, Киров, 1943.

Київський медичний інститут ім. акад. О. О. Богомольця
кафедра фармакології.

Влияние натриевой соли парааминосалициловой кислоты на некоторые сосудистые рефлексогенные зоны

О. И. Козловская и Н. И. Стрижева

Резюме

Одной из особенностей химиотерапевтического эффекта парааминосалициловой кислоты (ПАСК) является действие ее на дыхание и кровяное давление. В основе этого действия, по предположениям ряда авторов, лежит рефлекторная реакция со стороны интерорецепторов различных органов и сосудов, значение которых в осуществлении функциональной связи между корой и внутренними органами показано в многочисленных работах Быкова, Черниговского и др.

Целью данной работы являлось изучение влияния ПАСК на рефлексогенные зоны каротидного синуса и некоторых периферических сосудов. Было исследовано действие ПАСК на хеморецепторы сосудов уха кролика, при этом была применена методика Николаева (ухо было связано с организмом только через нерв). О реакции хеморецепторов судили по изменению дыхания и кровяного давления. Действие ПАСК изучалось в концентрациях 1:100, 1:250, 1:500, 1:1000.

Установлено, что в разведении 1:500 препарат незначительно учащает дыхание и увеличивает его амплитуду. При использовании высоких концентраций (1:250, 1:100) эти изменения выражены в значительно большей степени.

Изучение влияния ПАСК на рецепторы каротидного синуса проводилось на кошках по методике Мойсеева — Гейманса — Аничкова. Реакция хеморецепторов также определялась по характеру рефлексов на дыхание и кровяное давление. Во всех опытах чувствительность хеморецепторов проверялась по реакции на ацетилхолин, перфузируемый через синус в концентрации 1:10 000 за 15—20 мин. до пропускания ПАСК. При кратковременной перфузии через синус ПАСК в концентрации 1:1000 не оказывает влияния на кровяное давление и дыхание; в концентрации 1:5000 препарат в большинстве опытов приводит к кратковременному, быстро проходящему увеличению амплитуды дыхания.

Перфузия синуса раствором ПАСК в концентрации 1:250 наряду с резким увеличением амплитуды дыхания приводит к увеличению его частоты на 27—63%. Кровяное давление кратковременно повышается на 6—11%.

В концентрации 1:200, 1:100 ПАСК вызывает аналогичные изменения со стороны дыхания и кровяного давления.

Проведенными исследованиями установлена чувствительность хеморецепторов сосудистых зон к парааминосалициловой кислоте, что указывает на участие рефлекторных механизмов в действии высоких доз указанного препарата на дыхание и кровяное давление.