

Про механізм дії барбітурових сполук

С. І. Балуєв

Барбітурати як наркотичні, снотворні та заспокійливі лікарські речовини дістали надзвичайно широке застосування у медичній практиці. Між тим механізм їх дії все ще недосить ясний.

Численність теорій наркозу вже сама по собі свідчить, що жодна з них неспроможна цілком пояснити походження наркозу. Тому механізм дії наркотичних речовин і, зокрема, барбітурових сполук і досі є предметом численних досліджень. Ці питання висвітлюються і в нашому повідомленні.

Методика досліджень

Досліди були поставлені на собаках. Була застосована розроблена нами (С. І. Балуєв, 1955, 1956) методика, яка дає можливість вивчати ізольований вплив

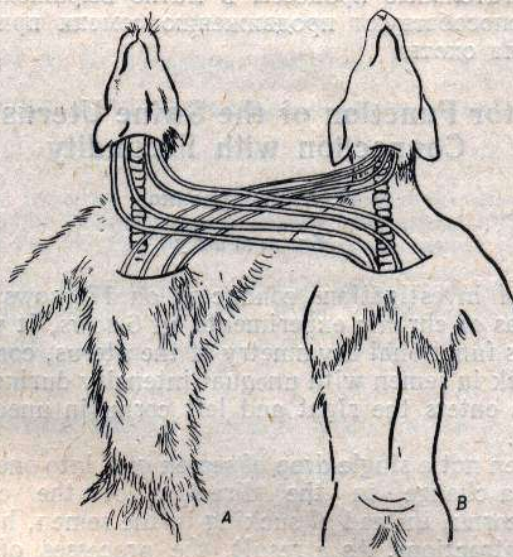


Рис. 1. Схема дослідження з перехресним кровообігом.

Голова кожної собаки ізольована в гуморальному відношенні від тулуба, з яким повністю збережені нервові зв'язки. Голова першого собаки (A) постачається кров'ю лише з тулуба другого (B), а голова другого собаки — лише кров'ю з тулуба першого.

різних речовин на центри головного мозку і на інтерорецептори тулуба собаки. За допомогою цієї методики вдається перервати кровообіг між головою і тулубом піддослідної тварини, повністю зберігши нервові зв'язки між ними і не порушуючи нормального функціонального стану центральної нервової системи. Закупорка кро-

вонос
інших
1934.
звояє
поруш
і тм
можл
морал
артері
мою т
норма
флуор
В

лише
цьому
прони
мозку
торів
нерво
дослід
собак

почи
віт
шавс
перш
(В)
тощо
соба
нято
ши в
очіку
в гол
ми с
розс
і кон
ло і

сбіго
соба
кину
(0,1
і з в
стані

вої с
рини
і пад
У со

гаєть
явиш
посил
зуль
внас
ченні
соба
зміні

воносних судин хребетного каналу відбувається без його розтину на відміну від інших подібних методик (І. Х. Гейманс і К. Гейманс, 1912; С. Новак і А. Самаан, 1934; І. Мальмежак, Г. Невер і Р. Рамбер, 1956; Г. Бенетато та ін., 1954). Це дозволяє уникнути пошкодження спинного мозку, втрати спинномозкової речовини, порушення герметичності кісткових покривів центральної нервової системи і тим самим запобігти розладам циркуляції крові в мозку. Методика дає можливість фактично зберегти нормальне кровопостачання голови, відділеної у гуморальному відношенні від тулуба, шляхом з'єднання спільних сонних і хребетних артерій, зовнішніх яремних вен і внутрішніх хребетних пазух з кровоносною системою тулуба другого собаки або з перфузійним апаратом. Зберігається, таким чином, нормальна функція нервової системи. Кожний дослід перевіряють таким способом: флуоресцеїн (фарба), введений у тулуб, не повинен проникати в голову.

В умовах перехресного кровообігу (рис. 1) голова першого собаки одержує кров лише з тулуба другого, а голова другого собаки — лише з тулуба першого. При цьому повністю зберігаються нервові зв'язки між головою і тулубом кожного собаки.

Введена в тулуб першого собаки речовина попадає в голову другого собаки, не проникаючи в голову першого і в тулуб другого. У першого собаки центри головного мозку подразнюються рефлекторно, тобто імпульсами, що надходять з інтерорецепторів її тулуба. Подразником служила речовина, введена у вену. У другого собаки нервові центри подразнюються гуморальним шляхом, тобто безпосереднім впливом досліджуваної речовини і гуморальних агентів, що утворились у тулубі першого собаки.

Результати досліджень

При таких умовах досліду нерідко бувало, що один з двох собак починав прокидатись від наркозу, в якому він був під час операції, і навіть приходив у стан збудження, в той час як другий собака ще залишався в стані глибокого наркотичного сну. Для відновлення наркозу у першого собаки, що прокинувся (А), ми вводили в тулуб другого собаки (В) внутрішньо наркотичну речовину — барбітурат, хлоралозу, уретан тощо, розраховуючи на те, що ця речовина попаде в голову першого собаки і викличе в нього наркоз, безпосередньо впливаючи, як це прийнято вважати, на центри головного мозку. Однак наркотик, проникнувши в голову собаки А, не викликав у нього наркотичного ефекту. Замість очікуваного результату спостерігалось поглиблення наркозу у собаки В, в голову якого наркотична речовина не попадала. Про глибину наркозу ми судили за загальноприйнятими показниками: за больовою чутливістю, розслабленням скелетної мускулатури, мигальними рефlekсами з рогівки і кон'юнктиви очей, за рефlekсами з очеревини, реакцією зіниць на світло і за диханням.

На рис. 2 наведена кінограма такого досліду з перехресним кровообігом. На ній зареєстровані кров'яний тиск з стегнової артерії і дихання собаки А (21 кг ваги) і собаки В (20 кг ваги). У собаки А, який прокинувся від наркозу, спричиненого перед початком операції хлоралозою (0,1 г на 1 кг ваги), і перебуває в стані збудження, дихання почащене і з великою амплітудою. У собаки В, який залишається в наркотичному стані, відзначається рідке і поверхневе дихання.

Собаці В вводять в *v. saphena* 0,3 г (0,015 г на 1 кг ваги) барбітурової сполуки пронаркону, яка в його голову не проникає. І все ж у тварини спостерігаються різке поглиблення наркозу, припинення дихання і падіння кров'яного тиску, відновленню якого сприяє штучне дихання. У собаки А, в голову якого проникає пронаркон, не тільки не спостерігається наркотичного ефекту, а, навпаки, відзначаються протилежні явища: наростання збудження, підвищення кров'яного тиску і деяке посилення дихання. Посилення дихання відбувається, очевидно, в результаті прямої подразнюючої дії барбітурату на нервові центри, а не внаслідок гіпоксемії крові собаки В, яка утворюється в зв'язку з пригніченням дихання. Про це свідчить той факт, що посилення дихання у собаки А відбувається вмить, тоді як під впливом гіпоксемії дихання змінилось би не відразу.

Введення 0,4 г (0,019 г на 1 кг ваги) пронаркону в тулуб собаки А, в голову якого барбітурат не проникає, спричиняє у нього наркоз, падіння кров'яного тиску та припинення дихання. Очевидно, барбітурова сполука (пронаркон), впливаючи на інтерорецептори тулуба собаки, в голову якої вона не проникає, викликає пригнічення його центральної нервової системи рефлекторним шляхом. Така сама терапевтична доза барбітурату, яка спричиняє наркоз рефлекторно, при прямій дії через кров, робить на центри головного мозку не наркотичний, а подразнюючий вплив.

На рис. 3 зображена кімограма, на якій зареєстровані кров'яний тиск і дихання собаки (вагою 18 кг), у якого кровопостачання голови забезпечувалося перфузійним апаратом типу Дель-Шустера (1928) з аератором. Голова собаки ізольована в гуморальному відношенні від тулуба, з яким повністю збережені нервові зв'язки.

Введення у *v. saphena* 0,04 г кофеїну, який у голову собаки не проникає, рефлекторно викликає тривале загальне збудження, а також посилення дихання. Введення з перфузуючою кров'ю через сонні артерії 0,2 г (0,011 г на 1 кг ваги) барбітурової сполуки малілу (Dial) в голову собаки не впливає на неї заспокоїливо. Введення такої самої дози малілу через *v. saphena* в тулуб собаки відразу ж рефлекторно викликає припинення дихання і наркоз, оскільки в голову барбітурат не проникає.

На рис. 4,а показано, що введення в голову собаки великої дози малілу (0,02 г на 1 кг ваги) спочатку викликає сильне, але короткочасне збудження, а потім тривалу зупинку дихання, в той час як терапевтична доза малілу спричиняє наркоз рефлекторним шляхом, як це видно з рис. 3.

При введенні в голову 0,04 г кофеїну, як це видно з кімограми на рис. 4,б, також спостерігається сильне короткочасне збудження, а потім тривале припинення дихання. В наведених випадках застосування штучного дихання перешкоджає дальшому падінню кров'яного тиску. Наступне введення в голову 0,06 г кофеїну не викликає повторного збудження дихання, оскільки дихальний центр уже більше не реагує.

Отже, ізольований вплив барбітурової сполуки на центри головного мозку виразно проявляється лише при застосуванні великих доз, що перевищують терапевтичні. При цьому втрачається специфічність впливу барбітурату. Пригнічуючі і збуджуючі нервову систему речовини діють в такому випадку однотипно, подібно до будь-якого іншого силь-

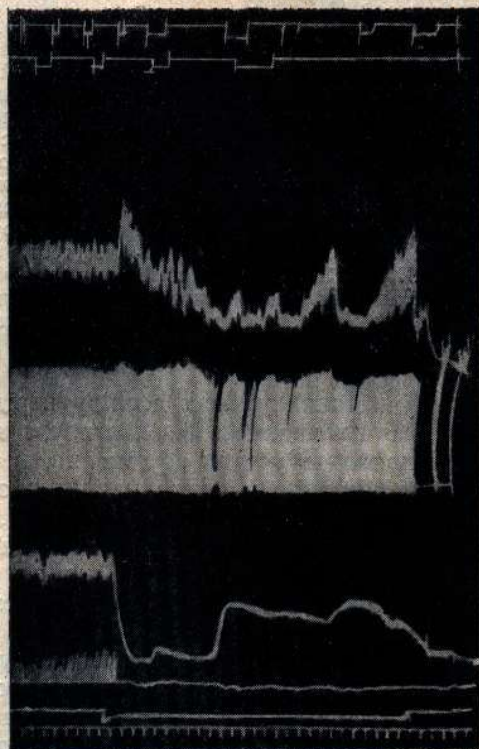


Рис. 2. Дослід з перехресним кровообігом

Позначення. кривих зверху вниз: виділення жовчі у собаки В; виділення жовчі у собаки А (кожна відмітка = 0,5 мл жовчі); кров'яний тиск у собаки А; дихання собаки А; кров'яний тиск у собаки В; дихання собаки В; відмітка внутрішнього введення барбітурату; відмітка часу — 30 сек.

ного по-
дилось
1 кг ва-
Пр
барбіту-
систему
риферит-
туратів.
До
Т. Ф. Х

Рис. 3
яким

казали,
кількості
системи
про те, і
туратів
(Хазар,
одержан
котично
бітурати
ділянці?
Ми
торно в
та — ма-
ральною
дили з
ляли в
зв'язку
речовин
гематое
нами оп
цеїну в
Оче
нального
щенням
тів гіпо
в кров
і виявля
Всі
ність ба

тулуб собаки А, о наркоз, падін-барбітурова спо-а собаки, в го-ентральної нер-



сним кровообігом
вниз: виділення жовчі
у собаки А (кож-
ні); кров'яний тиск у
А; кров'яний тиск у
В; відмітка внутрі-
рату; відмітка часу —
сек.

собаки вели-
икає сильне, але
кання, в той час
екторним шля-

з кімограми на
удження, а потім
стосування штуч-
го тиску. Наступ-
ного збудження
ує.

центри головно-
великих доз, що
ецифічність впли-
систему речовини
кого іншого силь-

ного подразника. І справді, такого самого характеру реакції нам доводилося спостерігати і при введенні в голову великих доз (0,125 г на 1 кг ваги) саліцилової сполуки N-ацетилсаліциламід.

При застосуванні до інтерорецепторів тулуба значно менші дози барбітурату здатні, як ми бачили, здійснювати на центральну нервову систему рефлекторні впливи строго специфічного характеру. Отже, периферичні закінчення доцентрових нервів, мабуть, чутливіші до барбітуратів, ніж нервові елементи головного мозку.

Дослідження ряду авторів (Е. Кізер та І. Кізер, 1927, 1928, 1935; Т. Ф. Хубард і Л. Р. Гольдбаум, 1950; Е. В. Майнерт, 1952, та ін.) по-

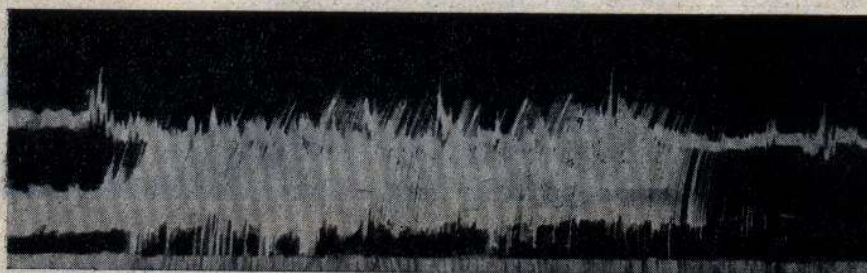


Рис. 3. Голова собаки, ізольована в гуморальному відношенні від тулуба, з яким повністю збережені нервові зв'язки, постачається кров'ю перфузійним апаратом з аератором.

Позначення ліній зверху вниз: кров'яний тиск, дихання.

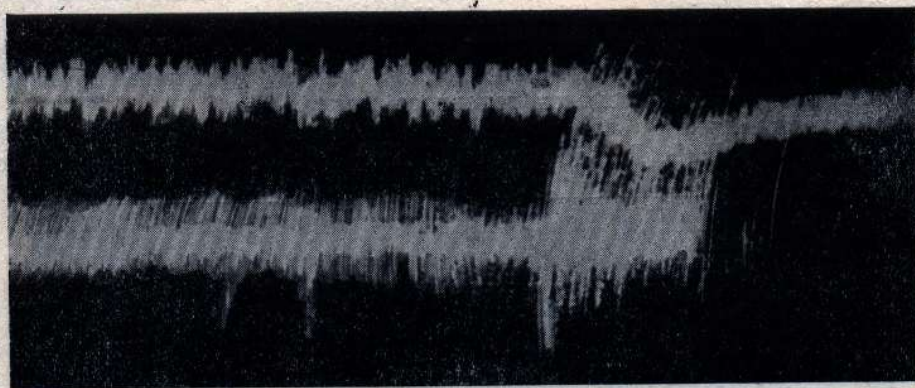
казали, що барбітурові сполуки нагромаджуються в особливо великих кількостях у таламічній і гіпоталамічній ділянках центральної нервової системи. Ці дані звичайно наводять для підкріплення поширеної думки про те, що швидкий наркотичний ефект при внутрішньому введенні барбітуратів є результатом прямого впливу наркотика на мозок через кров (Хазар, 1950; Ля Бар, 1954; Дальмань, 1954). З цим не узгоджуються одержані нами результати, які вказують на рефлекторний механізм наркотичної дії барбітурових сполук. Якже їх погодити з фактом, що барбітурати нагромаджуються у великих концентраціях в гіпоталамічній ділянці?

Ми намагались розв'язати це питання, викликаючи наркоз рефлекторно внутрішнім введенням у тулуб собаки барбітурового препарату — малілу або пронаркогу. Одночасно в голову, ізольовану в гуморальному відношенні при збереженні нервових зв'язків з тулубом, вводили з перфузуючою кров'ю флуоресцеїн. В результаті цю фарбу виявляли в речовині мозку, в ділянці гіпоталамуса. Слід підкреслити в зв'язку з цим, що в звичайних умовах введеній у кров флуоресцеїн в речовину мозку не проникає. Як і більшість фарб, він затримується гематоенцефалічним бар'єром (Д. А. Шамбуrow, 1954). Проведена нами операція сама по собі також не викликала проникнення флуоресцеїну в речовину мозку.

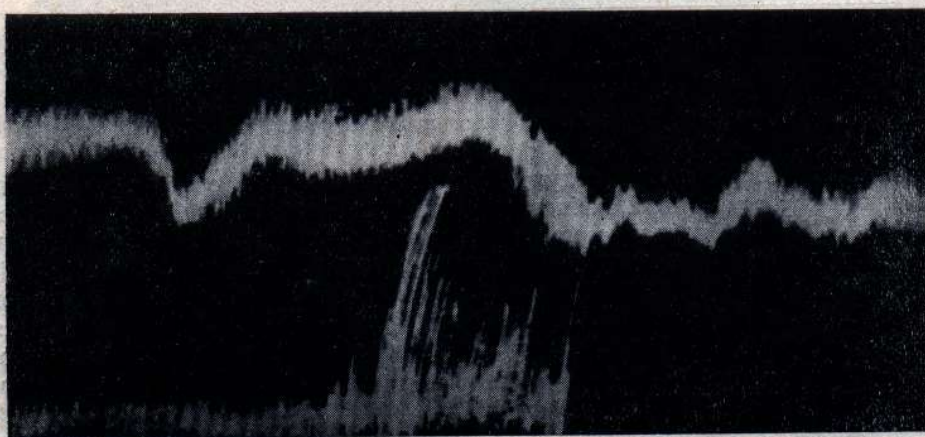
Очевидно, рефлекторно викликана барбітуратом зміна функціонального стану центральної нервової системи супроводжується підвищенням проникності центрального нервового бар'єра і нервових елементів гіпоталамічної ділянки. В ній переважно і нагромаджується введена в кров чужорідна речовина — флуоресцеїн. У звичайних умовах в ній і виявляється велика концентрація барбітурової сполуки.

Всі ці факти не узгоджуються з уявою про первинну органотропність барбітурових сполук. Нагромадження барбітуратів у гіпоталаміч-

ній ділянці, видимо, відбувається в результаті рефлекторно викликаної зміни функціонального стану і проникності її нервових елементів і гематоенцефалічного бар'єра, тобто є проявом вторинної органотропності, що утворилась.



а



б

Рис. 4. Дослід з введенням в голову собаки:

а — малілу і б — кофеїну.

Позначення такі самі, як на рис. 3.

Обговорення результатів досліджень

Одержані нами результати підкріплюються спостереженнями ряду авторів. За даними Н. С. Мисюка (1946), введення гексеналу у стегнову артерію не спричиняє наркозу, в той час як така сама доза, введена у вену, через кілька секунд викликає сон. При введенні барбітурату у сонну артерію, тобто в напрямі до мозку, наркотичний ефект, як показав А. Г. Бухтіяров (1949), не здійснюється або буває ледве виражений. Те саме спостерігав і І. І. Федоров (1955).

При введенні в сонну артерію ефіру, як показав М. І. Пирогов (1847), або спирту, як показав І. М. Сеченов (1860), спостерігається судорожний ефект. Введення новокаїну при таких самих умовах викликає епілептичний приступ (В. С. Галкін, 1955).

Дані, наведені в працях П. В. Макарова (1938) і В. В. Закусова (1953), також вказують на те, що нервові клітини менш чутливі до

наркозу, ніж спостереження ефекту рідину доз які спричинені описані та ного сну

Н. Н. Кон

Праці

функціонал
склад. Це
що чутлив
периферич
накова.

На під
бить висно
барбітурат
прямим ек
бітурових с

Отже,

котика на
ціях, викли
видно, є р
закінчень д
змінюється
рень, і наст

Факт з
ціонального
(1954), С.
дження і т
підвищує о
ментів.

Застосу
прийшов до
тканини за
зміни функ
також, що
відбувається
(Д. А. Шам
них нервови

Усе це

ратом реце
клітин зв'яз
бар'єра.

Цим по
інтерорецеп
флуоресцеїн
вовим бар'є
пояснити і
мозку без о
при застосу
часний же ді
проникають
каний нарко
наркотично

наркозу, ніж рецептори і синапси. Це підтверджується і клінічними спостереженнями Х. Урбана (1935), який відзначив відсутність наркотичного ефекту у людей при субокципітальному введенні в спинномозкову рідину доз барбітуратів, від трьох до шести разів більших, ніж ті дози, які спричиняють наркоз при внутрішньому вливанні. В літературі описані також випадки умовнорефлекторного барбітуратного наркотичного сну (Г. Ф. Мілюшкевич і співроб., 1948; Н. С. Седіна, 1949; Н. Н. Константинова, 1950).

Праці О. В. Палладіна та його співробітників (1957) показали, що функціонально різні відділи нервової системи мають різний білковий склад. Це може, на нашу думку, служити обґрунтуванням того факту, що чутливість різних відділів нервової системи, зокрема центральної і периферичної нервової системи, щодо того самого подразника неоднакова.

На підставі наведених даних і власних міркувань В. С. Галкін робить висновок про наявність рефлекторного компонента в механізмі барбітуратного наркозу. Результати наших досліджень можуть служити прямим експериментальним доказом рефлекторного механізму дії барбітурових сполук.

Отже, першопричиною барбітуратного наркозу не є пряма дія наркотика на мозок через кров. Первинним і провідним фактором в реакціях, викликаних в цілому організмі вищих тварин барбітуратами, очевидно, є рефлекс, що виникає як наслідок подразнення периферичних закінчень доцентрових нервів. Під впливом наркотика на рецептори змінюється функціональний стан зв'язаних з ними центральних утворень, і настає наркоз.

Факт зміни проникності нервової тканини при порушенні її функціонального стану підтверджується, зокрема, працями Б. П. Ушакова (1954), С. Н. Романова (1948, 1953) та ін., в яких показано, що збудження і тим більш надмірне збудження, яке переходить у пригнічення, підвищує сорбційні властивості, збільшує проникність нервових елементів.

Застосувавши метод радіоактивної індикації, М. М. Зайко (1955) прийшов до висновку, що «різниця в сорбційних властивостях нервової тканини залежить не тільки від збільшення проникності судин, а й від зміни функціональних властивостей самих нервових клітин». Відомо також, що проникність гематоенцефалічного бар'єра, діяльність якого відбувається під постійним регулюючим впливом нервової системи (Д. А. Шамбуров, 1943, 1954), змінюється після альтерації периферичних нервових приладів.

Усе це підкріплює наші уявлення про те, що подразнення барбітуратом рецепторів тулуба призводить до зміни проникності нервових клітин зв'язаних з ними центральних утворень і гематоенцефалічного бар'єра.

Цим пояснюється той факт, що при дії барбітурової сполуки на інтерорецептори тулуба в гіпоталамічну ділянку проникає фарба — флуоресцеїн, яка в нормальних умовах затримується центральним нервовим бар'єром і не зафарбовує речовини мозку. Цим самим можна пояснити і те, що ізольований вплив барбітуратів на центри головного мозку без одночасної дії на інтерорецептори тулуба проявляється тільки при застосуванні великих доз і має неспецифічний характер. При одночасній же дії барбітуратів на рецептори тулуба і на нервові центри вони проникають у гіпоталамічну ділянку, рефлекторно поглиблюючи викликаний наркоз; при цьому збільшується як тривалість, так і глибина наркотичного сну. Гіпоталамічна ділянка і є, видимо, тим центральним

утворенням, яке особливо тісно зв'язане з чутливими до барбітуратів інтерорецепторами.

Стверджуючи рефлекторне начало дії наркотика, ми, проте, не виключаємо можливості безпосереднього місцевого впливу на нервові центри, але надаємо їй вторинного значення.

Нагромадження барбітурату в нервових елементах гіпоталамуса відбувається, видимо, не в порядку якоїсь первинної органотропності, а в результаті рефлекторно утвореної вторинної органотропності. В гіпоталамусі, за словами І. П. Павлова (1951), «нагромаджуються подразнення, що надходять із зовнішнього світу, тобто від усіх наших органів», які постійно підтримують високий тонус великих півкуль головного мозку. При пригніченні функцій гіпоталамуса передача імпульсів від внутрішніх органів до кори головного мозку обмежується, що і призводить до зниження її тону і виникнення стану сну. Зазначена дія барбітуратів підтверджується і тим, що вони пригнічують ряд вегетативних підкоркових функцій і сильніше впливають на тварин з видаленою корою головного мозку. Електроенцефалографічні дослідження Бремера (1935, 1936) також свідчать про те, що барбітурати впливають на підкоркові утворення; при гальмуванні цих утворень кора головного мозку виявляється немов деаферентованою.

Висновки

1. При виключенні гуморального впливу на головний мозок барбітурові сполуки, діючи на інтерорецептори тулуба собаки, спричиняють наркоз рефлекторним шляхом.

2. В умовах, коли виключено рефлекторний вплив з тулуба, гуморальна дія барбітуратів на головний мозок проявляється лише при застосуванні великих доз і мало відрізняється від дії інших подразників — кофеїну, саліцилату тощо.

3. Рефлекторно викликаний барбітуратом наркоз супроводжується збільшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра і нервових елементів гіпоталамічної ділянки.

4. В результаті рефлекторно спричиненої зміни проникності нервових елементів гіпоталамуса барбітурат нагромаджується переважно в цих елементах, поглиблюючи рефлекторно викликаний наркоз.

ЛІТЕРАТУРА

- Балуев С. І., Труды на III научен конгрес на българските лекари, Изд-во «Наука и изкуство», София, 1955; Научни Труды на Института БМП Н. И. Пирогов, София, 1956.
- Бухтияров А. Г., О внутриартериальном и внутривенном введении некоторых химических раздражителей, изд. ВММА, Л., 1949.
- Галкин В. С., Механизмы патологических реакций, Медгиз, Л., 1955.
- Зайко Н. Н., Высшая нервная деятельность и кортико-висцеральные взаимоотношения, Изд-во АН УССР, К., 1955, с. 262.
- Закусов В. В., Фармакология нервной системы, Медгиз, Л., 1953.
- Константинова Н. Н., Механизмы патологических реакций, изд. ВММА, Л., 1950, № 16—20, с. 360.
- Макаров П. В., Проблема общего и клеточного наркоза, Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1938, 19, 5.
- Милюшкевич Г. Ф., Тылевич И. М. и Ульрих Е. С., Механизмы патологических реакций, изд. ВММА, Л., 1949, № 11—15.
- Мисюк Н. С., О лечении артериальной гипертензии. Дисс., изд. ВММА, 1948.
- Павлов И. П., Полн. собр. соч., III, Изд-во АН СССР, 1951, с. 2.
- Палладин А. В., Белик Я. В., Полякова Н. М. и Силич Т. П., Исследования белков нервной системы, Тезисы II конференции по биохимии нервной системы, Изд-во АН УССР, К., 1957, 50.

Пирогов
утоительно
Роман
90, 1, с. 11
Седни
№ 11—15.
Сечен
нения, Дисс.
Ушаков
Федор
реакций», М
Шамов
жидкость, М
Вене
1954, 2, 75.
Bregm
sur les activ
1936, 121, 8
Dale
Daily
633.
Назаров
1950.
Неупо
14, 1138.
Hubb
36, 2, 218.
Kees
biturates in
231; J. Phar
La B
Malp
2, 75.
Mayn
Proceedings,
Nowa
Urb
Инстит
(Б

О

Опыты
ставились
моральном
связи с тул
Эти оп
1. В у
головной м
туловища с
2. В у
туловища,
является л
ствия друг
3. Реф
повышение
элементов
4. В р
нервных эл
ственно в э

- Пирогов Н. И., Наблюдения над действием эфирных паров как болеутоляющего средства в хирургических операциях, СПб, 1847, с. 49.
- Романов С. Н., Доклады АН СССР, 1948, 61, 4, с. 761; там же, 1953, 90, 1, с. 117.
- Седина Н. С., Механизмы патологических реакций, изд. ВММА, Л., 1949, № 11—15.
- Сеченов И. М., Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения, Дисс., СПб, 1860; Избр. произв., II, Изд-во АН СССР, 1956, с. 97.
- Ушаков Б. П., Успехи соврем. биологии, 1954, 38, 3 (6), с. 294.
- Федоров И. И., цит. по В. С. Галкину в сб. «Механизмы патологических реакций», Медгиз, Л., 1955, с. 31.
- Шамбуров Д. А., Нервный барьер, Медгиз, М., 1943; Спинномозговая жидкость, Медгиз, М., 1954.
- Benetato G. R., Oprisiu C. et Baciuc I., Rev. d. Sc. Med., Bucarest, 1954, 2, 75.
- Bremer F., C. R. Soc. Biol., 1935, 118; Action des differents narcotiques sur les activités électriques spontanée et réflexe du cortex cérébral, C. R. Soc. Biol., 1936, 121, 861.
- Dale H. H. and Schuster E. H. J., J. of Physiol., 1928, 64, 356.
- Dallemagne M. J., Pharmacodynamie biochimique, Masson, Paris, 1954, 633.
- Hazard R., Précis de thérapeutique et de pharmacologie, Masson, Paris, 1950.
- Heymans J. H. et Heymans C., J. Physiol. et Pathol. Gener., 1912, 14, 1138.
- Hubbard T. F. and Goldbaum L. R., J. Lab. a. Clin. Med., 1950, 36, 2, 218.
- Keeser E. and Keeser I., Studies on Barbiturates; Distribution of barbiturates in the brain. Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 1927, 125, 251; 1928, 127, 231; J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1935, 53, 137.
- La Barre J., Pharmacodynamie biochimique, Masson, Paris, 1954, 238.
- Malmejac J., Neverre G. et Rambert R., C. R. Soc. Biol., 1955, 2, 75.
- Maynert E. W., The distribution and fate of Dialkylbarbiturates. Federation Proceedings, Amer. Soc. f. Pharmacol. a. exper. Therap., 1952, 2, 2, 625.
- Nowak S. J. G. et Saman, A., C. R. Soc. Biol., 1934, 115, 184.
- Urban H., Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 1935, 179, 498.

Институт Б.М.П. ім. Пирогова, м. Софія
(Болгарська Народна Республіка)

О механизме действия барбитуровых соединений

С. И. Балув

Резюме

Опыты с барбитуровыми соединениями малилом и пронарконом ставились по разработанной автором методике изолированной в гуморальном отношении головы собаки, полностью сохраняющей нервные связи с туловищем.

Эти опыты показали, что:

1. В условиях, при которых исключается гуморальное влияние на головной мозг, барбитуровые соединения, действуя на интерорецепторы туловища собаки, вызывают наркоз рефлекторным путем.
2. В условиях, при которых исключается рефлекторное влияние с туловища, гуморальное действие барбитуратов на головной мозг проявляется лишь при введении больших доз и мало отличается от действия других раздражителей (кофеин, салицилаты).
3. Рефлекторно вызванный барбитуратом наркоз сопровождается повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и нервных элементов гипоталамической области.
4. В результате рефлекторно вызванного изменения проницаемости нервных элементов гипоталамуса барбитурат накапливается преимущественно в этих элементах, углубляя рефлекторно вызванный наркоз.

На основании полученных результатов и литературных данных создается следующее представление о механизме барбитуратового наркоза.

Раздражение барбитуратом интерорецепторов туловища передается в центральную нервную систему, изменяет функциональное состояние ее, вызывает наркоз рефлекторно. Изменения функционального состояния тех участков центральной нервной системы, которые преимущественно связаны с чувствительными к барбитуратам интерорецепторами, сопровождаются изменением проницаемости их нервных элементов. В эти участки центральной нервной системы, а именно в гипоталамическую область, и проникает преимущественно находящийся в крови барбитурат, углубляя рефлекторно вызванный наркоз.

Таким образом, барбитурат накапливается в больших концентрациях в гипоталамической области не в силу первичной органотропности, как это принято считать, а в результате рефлекторно создавшейся вторичной органотропности. Рефлекторное начало (первичное звено) действия наркотика не исключает местного его действия (вторичное звено) на нервные центры, а, напротив, создает условия для местного действия и дополняется им. В результате угнетения подкорки (гипоталамуса) кора головного мозга оказывается как бы деафферентированной, что приводит к понижению ее тонуса и состоянию сна.

On the Mechanism of the Action of Barbituric Compounds

S. I. Baluyev

Summary

A method developed by the author was employed to conduct experiments on administering barbituric compounds, malyi and pronarcon, into a humorally isolated dog's head, which completely preserved its nerve connections with the body.

These experiments showed that:

Under conditions where the humoral influence on the brain is excluded, barbituric compounds, acting on the interoreceptors of the canine body, induce narcosis by reflex means.

Under conditions where the reflex influence from the body is excluded, the humoral effect of barbiturates on the brain is manifested only on administering large doses, and differs little from the action of other stimulants (caffeine, salicylates).

The narcosis induced reflexly by barbiturates is attended by a raised permeability of the hemato-encephalitic barrier and the nerve elements of the hypothalamic region.

As a result of the reflexly induced changes in the permeability of the hypothalamus nerve elements, barbiturate accumulates mainly in these elements, thus intensifying the reflexly induced narcosis.

On the basis of the results obtained and the data in the literature, the following conception of the mechanism of barbiturate narcosis is arrived at.

The stimulation of the body interoreceptors by barbiturate is transmitted to the central nervous system, alters its functional state, and induces narcosis by reflex means. The changes in the functional state of the regions of the central nervous system which are mainly connected with the barbiturate-sensitive interoreceptors are accompanied by a change in the permeability of their nerve elements. It is into these regions of the central nervous system, e. g. in the hypothalamic region, that the barbiturate which is in the blood chiefly penetrates, thus intensifying the reflexly induced narcosis.

Вплив

Зміна у
при нет

Розр
ний вчен
метод со
вальний
відзнача
разкової,
можна пр
лежать рі
валому з
чином у
Ми в
менті мо
речовин
Виходячи
вказівок
у людини
ваних у
тричного
Це п
який хар
рату на
Снот
в досліда
практику
Тепер хл
них збуд
тощо (М
валим сн
Вивч
зало, що
значного
тра при
визначен
був вияв
і таламус
мозковий