

THE EFFECT OF MORPHINE AND NALORPHINE ON THE ACTIVITY OF AN EPILEPTOGENIC FOCUS IN THE HIPPOCAMPUS OF RABBITS

A. M. Rotleder, V. A. Gusel

Morphine and nalorphine (1 or 10 mg/kg, intravenously) are shown to reduce the frequency of seizures in rabbits with a penicillin-induced epileptogenic focus in the dorsal hippocampus without affecting the intensity of the epileptiform discharges on the EEG during seizure-free periods.

УДК 615.214.22:547.869.2(Trifluoperazinum).033:615.032

Г. И. АБСАВА, Г. Н. АРТЕМЕНКО, К. фон ЛИТТРОВ, Ю. И. ВИХЛЯЕВ

О СООТНОШЕНИИ МЕЖДУ РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ ТРИФТАЗИНА В НЕКОТОРЫХ ОРГАНАХ КРЫС И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ЭФФЕКТАМИ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ

Лаборатория психофармакологии (руководитель — канд. мед. наук Ю. И. Вихляев) Института фармакологии АМН СССР, Москва, и отдел фармакологии (руководитель — д-р К. Феммер) комбината «Арцнейmittelwerk», Дрезден, ГДР

Широкое распространение трифтазина (трифлуперазин, стелазин) в психиатрической практике делает целесообразным выяснение различных сторон механизма его действия. При этом большое значение принадлежит изучению фармакокинетики трифтазина. В. И. Лопатин (1967), Сиггу (1971) и др. отметили неодинаковую эффективность нейролептиков, в частности производных фенотиазинового ряда, при разных способах введения. Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению соотношений между распределением трифтазина при введении внутрь и внутримышечно и динамикой его фармакологических эффектов.

Методы исследования. Опыты проведены на белых крысах-самцах весом 180—250 г. Раствор трифтазина в дистиллированной воде вводили внутрь через желудочный зонд и внутримышечно в дозе 10 мг на 1 кг веса. Через $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4 и 6 ч после введения животных декапитировали. Для исследования брали мозг, печень и плазму крови. Мозг и печень гомогенизировали в 3 объемах 0,01 н. раствора HCl. Для получения плазмы кровь центрифугировали при 4000 об/мин. Содержание трифтазина в биологическом материале определяли по методу Ragland и соавторов (1965) в модификации Mahju и Maickel (1969). Принцип метода заключается в экстракции основания трифтазина гептаном, освобождении от сульфоксидированных метаболитов посредством добавления ацетатного буфера pH 5,6 и последующем окислении неизмененного препарата до его сульфоксида, обладающего специфической флюоресценцией. Измерения производили на флюоресцентном спектрофотометре фирмы «Hitachi» (модель 203) при длине волны активации 340 нм и эмиссии 400 нм. Извлекаемость трифтазина из тканей в проведенных модельных опытах для мозга составляет $82 \pm 2,1\%$, для печени — $90 \pm 1,8\%$ и для плазмы — $96 \pm 0,9\%$.

Изменения содержания трифтазина сопоставляли с динамикой развития у крыс каталептического и антиагрессивного эффектов, а также с нарушениями координации движений. Интенсивность каталепсии определяли по методу Costall и Olley (1971) по продолжительности сохранения животными приданной им неудобной позы с опорой передними лапами на стенку высотой 13 см. Для оценки нарушений координации движений использовали вращающийся стержень (Dunham и Miya, 1957) диаметром 3 см со скоростью вращения 2 об/мин. Продолжительность каталепсии и удерживания на вращающемся стержне выражали в секундах, используя среднее из 3-х последовательных определений. Об антиагрессивном эффекте трифтазина судили по его способности предотвращать возникновение «драки» крыс, вызываемой раздражением через электродный пол электрическим током силой 600 мА и напряжением 40 В по методу Tedeschi и соавторов (1959), модифицированному для работы с крысами. Оценку антиагрессивного эффекта производили по 4-балльной системе: 4 — отсутствие боевой позы у обоих животных; 3 — кратковременное сохранение боевой позы у обоих животных; 2 — длительное сохранение боевой позы у одного животного; 1 — длительное сохранение боевой позы у обоих животных.

Полученные данные обрабатывали статистически с вычислением средних арифметических, их стандартных ошибок и доверительных границ при $P=0,05$.

Результаты. Динамика распределения трифтазина в мозге, печени и плазме крови. При введении внутрь трифтазин медленно поступает в органы; большая его часть адсорбируется в печени, что характер-

но для всасывания из желудочно-кишечного тракта (Porulaire и соавторы, 1970; Ю. И. Вихляев и соавторы, 1973). Через 2 ч после введения содержание трифтазина достигает максимума в плазме и печени, а через 4 ч — в мозге (см. таблицу). При внутримышечном введении трифтазин всасывается более интенсивно и его присутствие быстро обнаруживается в органах и плазме. Максимальные концентрации достигаются через $\frac{1}{2}$ ч в плазме и печени и через 1 ч в мозге. Общее содержание трифтазина в мозге и плазме при этом способе введения значительно выше, а в печени — ниже, чем при введении внутрь (см. таблицу). Следует отметить, что подобное различие описано и в отношении других психотропных препаратов, в частности тацитина (Kеberle и соавторы, 1970). Это, по-видимому, связано с тем, что препараты при парентеральном введении поступают в кровь, минуя порталную систему. Определенное значение может иметь и неодинаковая скорость биотрансформации вещества при разных путях его введения, как это было установлено van Kempen (1971) для этаперазина.

Содержание трифтазина в мозге, печени и плазме крови крыс (в мкг/г/мл) при разных способах его введения

Объект исследования	Срок после введения трифтазина (в ч)				
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6
<i>Внутримышечное введение</i>					
Мозг	1,11 (1,26—0,96)	2,17 (2,42—1,92)	1,13 (1,36—0,90)	0,7 (0,82—0,58)	0,31 (0,4—0,22)
Печень	1,8 (2,20—1,40)	1,25 (1,75—0,75)	1,23 (1,30—1,15)	1,01 (1,12—0,90)	0,68 (0,8—0,56)
Плазма крови	0,35 (0,39—0,31)	0,24 (0,32—0,16)	0,17 (0,22—0,12)	—	—
<i>Введение внутрь</i>					
Мозг	0,41 (0,46—0,36)	0,82 (0,87—0,77)	1,0 (1,20—0,80)	1,2 (1,35—1,05)	0,38 (0,58—0,18)
Печень	4,35 (5,45—3,25)	5,84 (6,71—4,97)	7,5 (9,50—5,50)	4,5 (5,7—3,3)	2,6 (3,4—1,8)
Плазма крови	—	0,1 (0,18—0,02)	0,16 (0,20—0,12)	0,06 (0,07—0,05)	—

Примечание. Цифры в скобках — доверительные интервалы при $P = 0,05$.

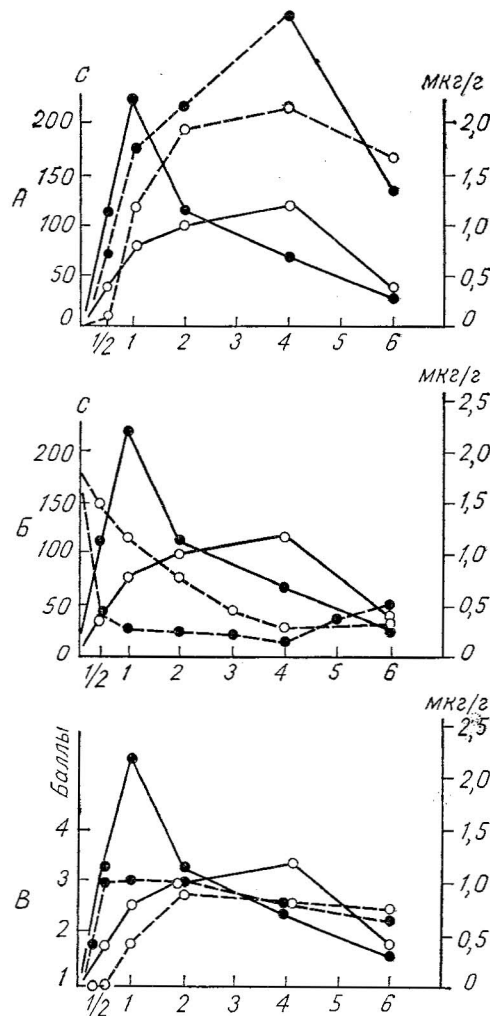
Динамика фармакологических эффектов трифтазина. Характер развития фармакологических эффектов трифтазина во времени неодинаков при разных способах применения. Внутримышечное введение нейролептика характеризуется более ранним появлением и быстрым нарастанием эффектов. Так, катаlepsия после внутримышечного введения трифтазина четко выражена через $\frac{1}{2}$ ч, достигает максимума через 1 ч и обнаруживает тенденцию к снижению через 6 ч (см. рисунок, А). При этом способе введения нарушения координации движений и антиагрессивный эффект проявляются также быстро: максимальные значения достигаются уже через $\frac{1}{2}$ ч и сохраняются на этом уровне до 6 ч (см. рисунок, Б. В). При введении трифтазина внутрь его фармакологические эффекты проявляются позднее и нарастают более медленно (см. рисунок). Полученные данные могут отчасти объяснить известную в психиатрической практике более высокую эффективность нейролептиков при парентеральных способах введения (А. С. Лопатин, 1967; Hollister и соавторы, 1970; Curry, 1971). Однако различия в максимальных значениях большинства эффектов, несмотря на различия в способе введения, у крыс не очень велики и

статистически значимы лишь в ранние сроки после введения (см. рисунок).

Динамика эффектов, вызываемых трифтазином, в общих чертах соответствует динамике содержания трифтазина в мозге. Однако это соответствие выражено в большей степени при введении препарата внутрь, чем при внутримышечном введении (см. рисунок).

Обсуждение результатов. Различия в скорости возникновения и развития эффектов трифтазина во многом совпадают с различиями в динамике содержания препарата в мозге при разных способах введения. В ранние сроки (через $\frac{1}{2}$ —1 ч) после введения трифтазина внутрь и внутримышечно его фармакологические эффекты четко выражены или достигают максимума на фоне довольно высокого содержания препарата в мозге—0,82—1,11 мкг/г. В отдаленные сроки (через 6 ч) уровень трифтазина падает до 0,31—0,38 мкг на 1 г мозга. Однако в тот же промежуток времени величины эффектов мало отличаются от максимальных.

В настоящее время известно, что производные фенотиазина интенсивно связываются с белками плазмы и органов (Franz и соавторы, 1969; Spirtes и соавторы, 1969; Krieglstein, 1969). Кроме того, может иметь место связывание и с липидами мозга, как это было показано Bonjean и соавторами (1973) для барбитуратов. Такое «неспецифическое» связывание способствует переходу препаратов в неактивную или малоактивную форму и, по-видимому, является одним из гомеостатических механизмов мозга. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что степень такой инактивации трифтазина во многом зависит от интенсивности его поступления в мозг, которая неодинакова при разных способах введения. Так, при введении трифтазина внутрь содержание его в мозге повышается медленно. В данном случае лишь небольшая его часть может связываться с белками и таким образом подвергаться инактивации. При внутримышечном применении трифтазина содержание его в мозге возрастает быстро. Возможно, что при увеличении поступ-



Динамика содержания в мозге трифтазина и проявления некоторых его эффектов у крыс при введении внутрь и внутримышечно.

По оси абсцисс — время (в ч); по осям ординат: справа — концентрации трифтазина (в мкг на 1 г мозга), слева: А — катаlepsия (в с), Б — удержание на вращающемся стержне (в с), В — антиагрессивный эффект (в баллах). Сплошная линия — содержание трифтазина в мозге; штриховая — фармакологические эффекты. Темные кружки — внутримышечное введение; светлые кружки — введение внутрь.

ления трифтазина в мозг интенсивность связывания препарата значительно увеличивается. Поэтому развитие эффектов во времени в меньшей степени соответствует динамике содержания трифтазина в мозге при внутримышечном введении, чем при введении внутрь. Сказанное дает основание заключить, что в ряде случаев «тотальные» концентрации нейролептиков не отражают их действующих концентраций, необходимых для достижения того или иного эффекта. Это находит подтверждение в клинических и экспериментальных данных ряда авторов, полученных при изучении распределения флюфеназина и флюфеназина-деканоата (Sanseigne и соавторы, 1968; Sakalis и соавторы, 1972).

Кроме того, следует учитывать, что многие эффекты трифтазина являются опосредованными благодаря воздействию на различные медиаторные системы. Примером может служить каталепсия, развитие которой связано с влиянием нейролептиков на обмен биогенных аминов в мозге (Stille, 1971). Такие сдвиги медленно развиваются, носят длительный и стойкий характер и сохраняются даже в отдаленные сроки после введения препаратов (Asperg и соавторы, 1973).

Выводы

1. При внутримышечном введении трифтазина крысам препарат быстро обнаруживается в мозге, печени и плазме крови. При этом способе введения каталептический и антиагрессивный эффекты, а также нарушения координации движений, вызываемые трифтазином, развиваются быстро.

2. Трифтазин, введенный внутрь, медленно накапливается в органах, а большая его часть адсорбируется в печени. Этому способу введения соответствует более медленная динамика проявления его эффектов.

ЛИТЕРАТУРА. Вихляев Ю. И., Жердев В. П., Ульянова О. В. Фармакол. и токсикол., 1973, № 5, с. 534. — Лопатин А. С. Внутривенное применение аминазина при лечении больных шизофренией и эпилепсией. Автореф. дисс. канд. М., 1967. — Asperg H., Baggiolini M., Burki H. R. et al. Europ. J. Pharmacol., 1973, v. 22, p. 287. — Bonjean M. C., Alary J., Luu Duc M. C., Chim. thé., 1973, v. 8, p. 93. — Costall B., Olley Y. E., Neuropharmacology, 1971, v. 10, p. 297. — Curry S. H., 5 Congreso Mundial de Psiquiatria. Mexico, 1971, p. 252. — Dunham N., Miya T., J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1957, v. 46, p. 208. — Franz J. W., Jänchen E., Krieglstein T., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1969, Bd 264, S. 462. — Hollister L. E., Curry S. H., Derr J. E. et al. Clin. Pharmacol. Ther., 1970, v. 11, p. 49. — Keberle H., Riess W., Schmid K. et al. В кн.: Entspannung — neue therapeutische Aspekte. Basel, 1970, S. 46. — Van Kempen G. M. J., Psychopharmacologia (Berl.), 1971, Bd 21, S. 283. — Krieglstein T., Klin. Wschr., 1969, Bd 47, S. 1125. — Mahju M. A., Maickel R. P., Biochem. Pharmacol., 1969, v. 18, p. 2701. — Populaire P., Terlain B., Pascal C. et al. Produits Probl. pharmacol., 1970, v. 25, p. 632. — Ragland J. B., Ragland V. J., Kinross-Wright R. S., Analyt. Biochem., 1965, v. 12, p. 60. — Sakalis G., Curry S. H., Mould G. P. et al. Clin. Pharmacol. Ther., 1972, v. 13, p. 931. — Sanseigne A. L., Yale H. L., Hess S. M. et al. Agressologie, 1968, v. 9, p. 309. — Spirtes M. A., Ibid., 1968, v. 9, p. 189. — Stille G., Arzneimitel.-Forsch. (Drug Res.), 1971, Bd 197, S. 997.

Поступила 18/VI 1974 г.

CORRELATION BETWEEN DISTRIBUTION OF TRIFTAZINE IN SOME ORGANS OF RATS AND ITS PHARMACOLOGICAL EFFECTS WITH DIFFERENT MODES OF ADMINISTRATION

G. I. Absava, G. N. Artemenko, K. von Littrov, Yu. I. Vikhlyayev

Correlation between the dynamics of triflazine (stelazine, trifluoperazine) distribution in the brain, liver, and blood plasma of rats and the dynamics marking the development of cataleptic and antiaggressive effects and also upset motor coordination was studied. It was found that following oral administration of triflazine it slowly reaches the organs, the greatest part being adsorbed in the liver. On the contrary, of its intramuscular administration is characteristic a quicker accumulation in the organs and then the level of the neuroleptic in the brain and plasma is higher and in the liver — lower than with its oral introduction. A dissimilar dynamics of triflazine in the brain explains the difference of its

pharmacological effects with diverse modes of administration. When given by mouth the content of the drug in the brain is insignificant and it rises but slowly, this being matched by a correspondingly slow development of the effects of triftazine. With the intramuscular route of introduction the neuroleptic's content in the brain rapidly reaches a high level, while its pharmacological effects are characterized by a quicker development than this is the case with its oral administration.

УДК 612.831.014.46:615.212.7

О. Н. ЧИЧЕНКОВ

ВЛИЯНИЕ НЕИНГАЛЯЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ НА ПРОВЕДЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ В ВЕНТРО-ЛАТЕРАЛЬНЫХ СТОЛБАХ СПИННОГО МОЗГА КОШЕК

Кафедра фармакологии (зав. — член-корр. АМН СССР Д. А. Харкевич) лечебного и санитарно-гигиенического факультетов I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова

В литературе имеются сообщения о высокой чувствительности к наркотическим веществам нейронов задних рогов спинного мозга, участвующих в образовании восходящих трактов (В. М. Булаев, 1967; Kitahata и соавторы, 1973). Однако влияние наркотиков на синаптическую передачу при регистрации активности непосредственно в афферентных путях спинного мозга изучено недостаточно. Особый интерес представляет изучение их влияния на проведение возбуждения в вентро-латеральных столбах спинного мозга, в которых, по современным анатомическим и физиологическим представлениям, проходят волокна, участвующие в формировании и проведении болевой чувствительности (Collins и Randt, 1965; Trevino и соавторы, 1972). В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния оксибутирата натрия, гексенала и виадрила на проведение возбуждения в вентро-латеральных столбах спинного мозга кошек.

Методы исследования. Эксперименты проводили на кошках весом 2—3 кг. Ламинэктомию, выделение периферических нервов, перерезку спинного мозга на уровне нижних грудных сегментов (T_{12} — T_{13}) осуществляли под эфирным наркозом. После окончания операции животное закрепляли в специальном станке и переводили на искусственное дыхание, после чего обездвигивали курареподобным препаратом анатруксонием. Раздражение супрамаксимальными электрическими стимулами (одиночными и парными с интервалами 100 мс) наносили на тазовый и поверхностный малоберцовый (кожный) нервы. Отведение вызванных ответов в вентро-латеральных столбах спинного мозга с контралатеральной стороны на уровне L_3 — L_4 осуществляли стеклянными электродами с диаметром кончика 10—15 мкм, заполненными 0,5 М раствором феррицианида калия на 2,5 М растворе KCl. Регистрацию потенциалов начинали через 2—3 ч после прекращения ингаляции эфира. Вызванные ответы регистрировали с помощью усилителя переменного тока и фотографировали с экрана осциллографа при трехкратном пробеге луча. Локализацию кончика электрода в спинном мозге устанавливали электрофоретическим способом. В течение всего опыта измеряли артериальное давление, температуру тела животного поддерживали на уровне 37°. Все исследуемые вещества вводили внутривенно.

Результаты. Оксибутират натрия в дозе 100 мг/кг при парной стимуляции кожного нерва вызывал снижение амплитуды обоих вызванных ответов на 10—15% от исходного уровня. Аналогичные изменения вызванных потенциалов при парной стимуляции тазового нерва наступали после введения оксибутирата натрия в меньших дозах (50 мг/кг). Дальнейшее увеличение дозы оксибутирата натрия до 500 мг/кг вызывало прогрессивное уменьшение амплитуды обоих ответов на 40—50% при стимуляции кожного нерва (рис. 1) и на 60—70% при стимуляции тазового нерва. Практически полное подавление ответов наблюдалось в ряде опытов при введении препарата в дозе 2000 мг/кг. Наибольшие изменения амплитуды вызванных ответов имели место через 15—20 мин после введения препарата. Восстановление исходной величины ответов или тенденция к восстановлению отмечалась через 2—4 ч. Таким образом, оксибутират натрия в дозах от 50 до 2000 мг/кг вызывает постепенно