

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVI, 17

SECTIO D

1961

Z Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej
w Lublinie

Kierownik: prof. dr med. i dr farm. Józef Jeske

Tadeusz RADOMAŃSKI, Romuald LANGWIŃSKI,
Halina SZURSKA, Iwona ŻEBROWSKA,
Grażyna SZURSKA, Urszula WNUK,
Zbigniew ŁASTOWSKI

**Badanie własności farmakodynamicznych dwuguajakolowego eteru
glicerolu**

**Исследование фармакодинамических свойств двугваяколого
эфира глицерола**

Studies on the Properties of Glycerol Diguaiaicol Ether

Pochodne jednoguajakolowe glicerolu znane były w lecznictwie i wykorzystywane jako środki wykrztuśne od około 50 lat. Dopiero w okresie ostatnich 20 lat zwrócono uwagę na inne własności farmakodynamiczne tej grupy związków. Poza wpływem na ośrodkowy układ nerwowy guajakolowe etery glicerolu wykazują jeszcze działanie na mięśnie. W odróżnieniu od związków kuraropochodnych, które działają obwodowo i powodują depolaryzację płytek ruchowych, mechanizm działania jednoguajakolowego eteru glicerolu jest odmienny, mianowicie działa on hamująco na system przewodzenia neuronów wzgórzowo-rdzeniowych. Ośrodkowe działanie tego związku tłumaczy się blokadą zwojów podstawy mózgu oraz połączeń rdzeniowo-mózgowych. Najprawdopodobniej następuje również blokowanie połączeń korowych. Dalsze badania farmakodynamiczne jednoguajakolowego eteru glicerolu wykazały, że posiada on działanie sedatywne, wzmacnia działanie narkotyków, zmniejsza napięcie mięśni poprzecznie prążkowanych oraz wrażliwość na bodźce.

Wyżej wymienione własności jednoguajakolowego eteru glicerolu oraz jego zastosowanie w lecznictwie zachęciły nas do przebadania dwuguajakolowego eteru glicerolu.

Do badań użyliśmy związek, którego syntezy dokonano w laboratoriach F.S.P. „UNIA” w Warszawie. Jest to substancja krystaliczna o smaku gorzkim, zapachu swoistym, trudno rozpuszczalna w wodzie, dobrze rozpuszczalna w alkoholu, eterze, glicerynie i olejach. Temperatura topnienia 71–72,5°C. W doświadczeniach posługiwaliśmy się 2% zawiesiną dwuguajakolowego eteru glicerolu w wodzie,

używając jako środka zawieszającego tylozy w ilości 1%, określając ją w niniejszej pracy jako „substancję badaną”. Przy doświadczeniach, w których używaliśmy zawiesiny dwuguajakolowego eteru glicerolu o innych stężeniach, będzie to odpowiednio zaznaczone.

BADANIA WŁASNE

I Oznaczanie toksyczności ostrej

Oznaczenia wykonano na białych myszach wagi 20 do 25 gramów. DL_{50} oznaczono wg metody T r o v o n a. DL_{50} po dootrzewnowym podaniu substancji wynosiła 0,8 g/kg wagi ciała. W dawkach niższych (0,5 g/kg) wszystkie myszki przeżywały, przy czym występował u nich sen trwający około 60 minut. Po dawkach 0,6—0,7 g/kg sen u myszek, które przeżywały trwał od 90 do 300 minut. DL_{50} po doustnym podaniu badanej substancji wynosiła 4,0 g/kg.

II Oznaczanie toksyczności przewlekłej

Do badań użyto białych myszy. Zwierzęta podzielono na 3 grupy:

- 1 grupa — przez okres 21 dni myszy otrzymywały doustnie codziennie 0,1 g/kg dwuguajakolowego eteru glicerolu w 0,5% zawieszynie tragakanty.
- 2 grupa — w tym samym czasie myszy otrzymywały doustnie 0,5% zawieszinę tragakanty w tej samej ilości w stosunku do wagi, co myszy grupy 1.
- 3 grupa — kontrolna.

Po każdorazowym podaniu dwuguajakolowego eteru glicerolu u myszy grupy 1 obserwowano zmniejszenie ruchliwości oraz senność utrzymującą się około 2 godzin. Po upływie 21 dni zanotowano u nich spadek wagi ciała o około 5% w stosunku do wagi wyjściowej, czego nie zaobserwowano u myszy kontrolnych. Równocześnie na podstawie stałego ważenia pokarmu stwierdzono u myszy grupy 1 zmniejszenie łaknienia. Poza tym nie spostrzeżono żadnych widocznych zmian. Wszystkie zwierzęta przeżyły.

III Próby na przyzwyczajenie przy chronicznym podawaniu

Badania przeprowadzono na 2 grupach białych szczurów:

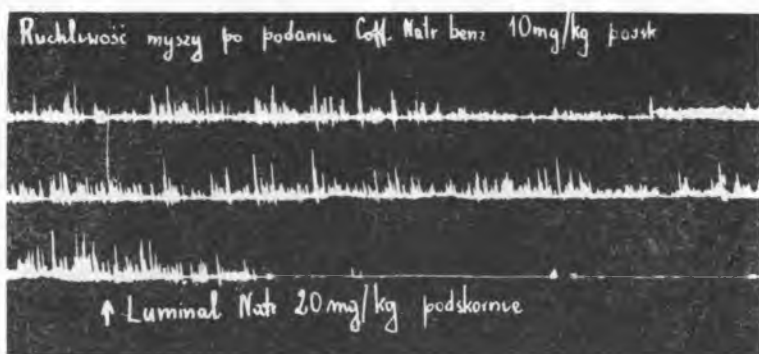
- 1 grupa — szczury otrzymywały badaną substancję doustnie, codziennie przez okres 10 dni w dawce 0,1 g/kg wagi ciała.
- 2 grupa — kontrolna.

Po każdorazowym podaniu substancji u szczurów grupy 1 obserwowano zmniejszenie ruchliwości i senność utrzymujące się od 1 do 2 godzin. W grupie kontrolnej podobnych objawów nie stwierdzono. Poza tym

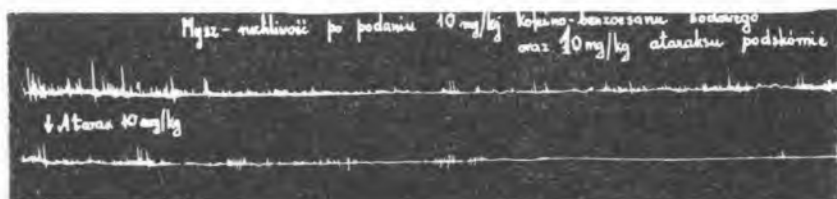
widocznych odchyień od stanu normalnego w ciągu tego okresu czasu nie zanotowano. Przez następne 3 dni szczury obu grup nie otrzymywały badanej substancji. Obserwacje zwierząt w tym czasie wykazały pobudzenie ogólne nieznacznego stopnia. Objawów abstynencji nie zaobserwowano. 14-go dnia podano szczurom grupy 1 ponownie badaną substancję doustnie w dawce 0,15 g/kg. U szczurów wystąpiła senność bardziej nasiloną i dłużej utrzymującą się niż po dawce 0,1 g/kg. Poza tym szczury zachowywały się normalnie.

IV Badania własności uspokajających dwuguajakolowego eteru glicerolu

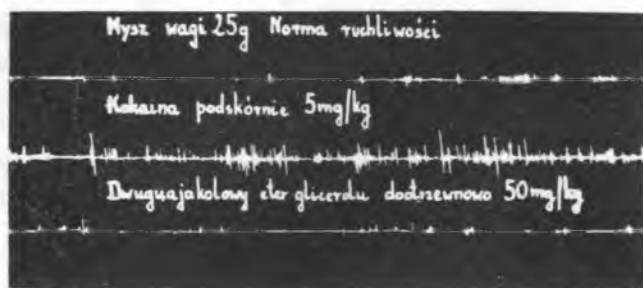
Po zarejestrowaniu ruchliwości białych myszy (przy użyciu przyrządu Schlagintweita) uprzednio głodzonych przez 10 godzin, pobudzone



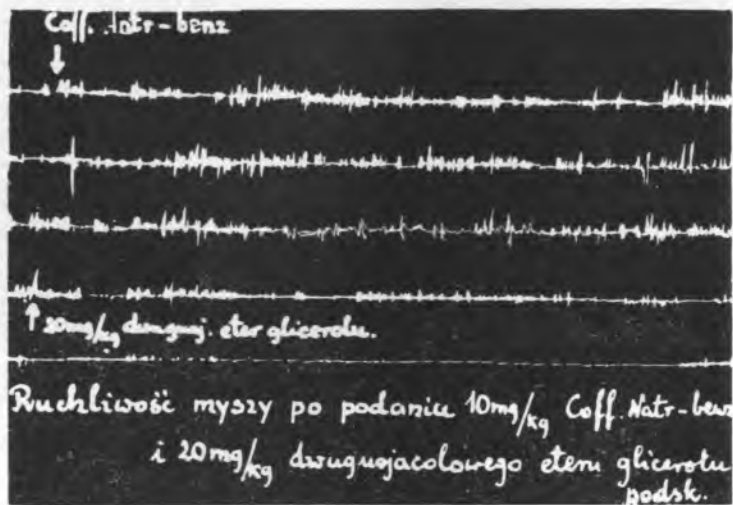
Ryc. 1. Wykres ruchliwości myszy wagi 20 g; I krzywa — norma, II krzywa — po wstrzyknięciu podskórnym *coffeinum natrium benzoicum* 10 mg/kg, III — po wstrzyknięciu podskórnym *luminal natrium* 20 mg/kg
Graph of motility of a mouse weighing 20 g; I curve — normal, II curve — after subcutaneous injection of *coffeinum natrium benzoicum*, 10 mg/kg, III curve — after subcutaneous injection of *luminal natrium*, 20 mg/kg



Ryc. 2. Wykres ruchliwości myszy wagi 20 g; I krzywa — po wstrzyknięciu podskórnym *coffeinum natrium benzoicum* 10 mg/kg, II krzywa — po wstrzyknięciu podskórnym ataraxu 10 mg/kg
Graph of motility of a mouse weighing 20 g; I curve — after subcutaneous injection of *coffeinum natrium benzoicum*, 10 mg/kg, II curve — after subcutaneous injection of atarax, 10 mg/kg



Ryc. 3. Wykres ruchliwości myszy; I krzywa — norma, II krzywa — po wstrzyknięciu podskórnym *cocainum hydrochloricum* 5 mg/kg, III krzywa — po wstrzyknięciu dootrzewnowym dwuguajakolowego eteru glicerolu 50 mg/kg
Graph of motility of a mouse; I curve — normal, II curve — after subcutaneous injection of *cocainum hydrochloricum*, 5 mg/kg, III curve — after intraperitoneal injection of glycerol diguaiacol ether, 50 mg/kg



Ryc. 4. Wykres ruchliwości myszy; krzywe I, II i III — po wstrzyknięciu podskórnym *coffeinum natrium benzoicum* 10 mg/kg, krzywa IV i V — po wstrzyknięciu podskórnym dwuguajakolowego eteru glicerolu 20 mg/kg
Graph of motility of a mouse, curves: I, II and III — after subcutaneous injection of *coffeinum natrium benzoicum*, 10 mg/kg. Curves: IV and V — after subcutaneous injection of glycerol diguaiacol ether, 20 mg/kg

podskórnym podaniem kofeino-benzoesu sodowego w dawce 10 mg/kg wagi ciała oraz zapisano wzmożoną ich ruchliwość.

W serii badań poszukiwano takiej najmniejszej dawki dwuguajakolowego eteru glicerolu, która zniósłaby pobudzające działanie kofeiny. Ustalono, że dwuguajakolowy eter glicerolu podany podskórnym w dawce 40 mg/kg wagi ciała po uprzednim podaniu kofeino-benzoesu sodo-

wego w dawce 10 mg/kg wagi ciała znosi wzmożone pobudzenie kofeino-
we u myszy (20 mg/kg — dawka progowa, 10 mg/kg nie znosi pobu-
dzenia).

Dla porównania zastosowano sól sodową luminalu i atarax: luminal
w dawce 20 mg/kg, a atarax w dawce 10 mg/kg znosiły działanie pobu-
dzające wywołane uprzednim podaniem 10 mg/kg wagi ciała kofeino-
benzoesanu sodowego. Dwuguajakolowy eter glicerolu wykazywał dzia-
łanie ośrodkowe hamujące, podobne do soli sodowej luminalu, jak rów-
nież wpływał uspokajająco w przypadkach wzmożonego pobudzenia
w stopniu nieco słabszym od ataraxu (ryc. 1, 2, 3, 4).

V Badania własności przeciwbólowych dwuguajakolowego eteru glicerolu

Badanie przeprowadzono na szczurach wg metody Therpa. U wszystkich szczurów oznaczono próg odczuwania bólu na bodziec ciepły. Badaną substancję podawano drogą doustną w dawkach od 0,05 do 0,1 g/kg w zawieszynie 0,5% tragakanty. Działanie przeciwbólowe badano po 30, 60 i 120 minutach.

Obserwacje wykazały, że dawka 0,05 g/kg nie przesuwała progu odczucia bólu, dawka 0,075 g/kg przesuwała go nieznacznie (1—2 sek). Wyraźne przesunięcie progu odczucia bólu (3—5 sek) następowało dopiero po podaniu 0,09 g/kg. Przy dawce 0,1 g/kg próg odczuwania bólu został przesunięty od 6 do 12 sekund. W badaniach porównawczych z *Codeinum phosphoricum* ustalono, że dawki 10 mg/kg wprowadzone tą samą drogą przesuwały próg odczucia bólu od 6—8 sek., co w przybliżeniu byłoby równoważne dawce 0,1 g/kg dwuguajakolowego eteru glicerolu. Działanie przeciwbólowe badanej substancji utrzymuje się około 2 godziny, a jego szczyt występuje po 30 minutach od chwili podania.

Druga część badań polegała na obserwacji efektu działania przeciwbólowego na białych myszach. Za podstawę przyjęto występowanie tzw. odruchu lizania przednich kończyn. Podawany drogą podskórną dwuguajakolowy eter glicerolu w dawce 0,05 g/kg w 1% tylozie obniżał wrażliwość na bodziec termiczny, co manifestowało się wystąpieniem odruchu lizania przy temperaturze wyższej o 3—4°C, a w dawce 0,1 g/kg o 3—6°C. Dawka 0,15 g/kg przesuwała jeszcze bardziej próg odczucia bólu (6—10°C), wykazując wyraźne działanie uspokajające. Efektu uzyskanego przy podaniu dawki 0,15 g/kg nie należałoby zatem zaliczać do typowego działania przeciwbólowego. W badaniu na myszach wykazano, że szczyt działania przeciwbólowego występował po godzinie od

chwili podania i utrzymywał się, stopniowo słabnąc, do 2 godzin i 30 minut.

Zestawiając wyniki badań własności przeciwbólowych dwuguajakolowego eteru glicerolu uzyskane powyższymi dwoma metodami, można przyjąć, że substancja ta wykazuje ośrodkowe działanie przeciwbólowe.

VI Wpływ dwuguajakolowego eteru glicerolu na zachowanie się zwierząt doświadczalnych przy zastosowaniu labiryntu

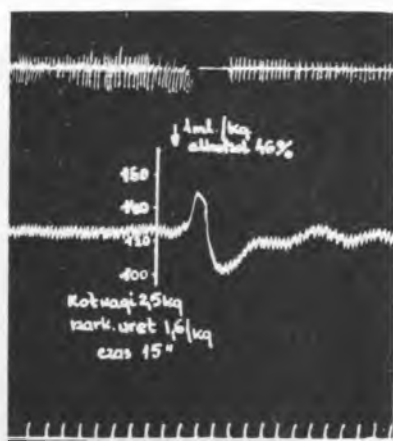
Celem określenia wpływu badanej substancji na równowagę psychiczną i ruchy dowolne przebadano dwuguajakolowy eter glicerolu przy zastosowaniu labiryntu, dzieląc go na 3 strefy docelowe. Z większej liczby zwierząt wybrano 10 szczurów, które podobnie zachowywały się w labiryncie. Z tej grupy 5 szczurów pozostawało jako kontrolne. Druga część otrzymywała przez 5 kolejnych dni drogą doustną dwuguajakolowy eter glicerolu w dawce 0,1 g/kg. Obserwacje były prowadzone po upływie 1 i 2 godzin od chwili podania, w tych samych godzinach dnia, aby wyeliminować czynniki odruchowe takie, jak senność, godziny pożywienia itp. Jak wynika z zestawienia otrzymanych danych, dwuguajakolowy eter glicerolu podawany w dawce wyżej wymienionej, zmniejsza zdolność orientacji poruszania się w labiryncie i tym samym przedłuża czas osiągnięcia wyznaczonego celu. Powtarzane doświadczenia potwierdziły fakt hamującego wpływu na ośrodki korowe i podkorowe, czego najlepszym dowodem jest to, że po zaprzestaniu podawania badanej substancji w następnych 2 dniach zwierzęta zachowywały się tak, jak w okresie obserwacji dokonywanych przed podawaniem dwuguajakolowego eteru glicerolu. Porównując zachowanie się zwierząt przed i po podaniu badanej substancji, można przyjąć, że powoduje ona co najmniej uspokojenie oraz większe zubożenie zwierząt w nowych warunkach bytowania, jakie stwarza labirynt.

VII Wpływ dwuguajakolowego eteru glicerolu na ciśnienie i oddech

Oznaczenia wykonano w doświadczeniach krwawych na kotach i królikach w narkozie uretanowej (1,6 g/kg wagi ciała). Dwuguajakolowy eter glicerolu podawano dożylnie w postaci 0,5 — 1% roztworu alkoholowo-wodnego w dawkach 1,5—7,4 mg/kg wagi ciała. Po każdorazowym podaniu substancji występowało obniżenie ciśnienia krwi o 20—80 mm słupa Hg, i utrzymywało się od 45 sek. do 7 minut proporcjonalnie do wielkości dawki.

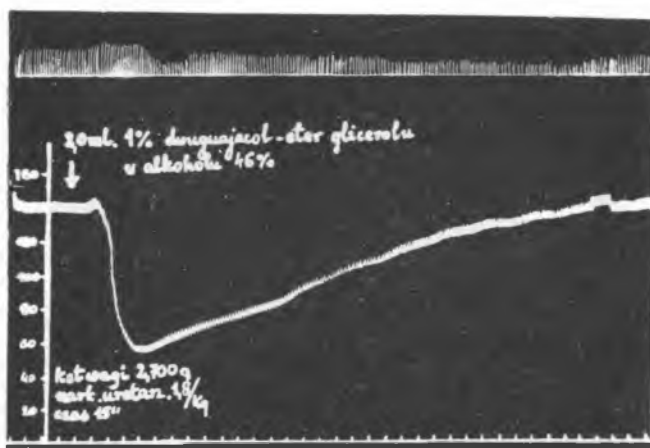
W tym to czasie zapis wykazał nieznaczne zwolnienie i spłylenie amplitudy oddechu. Dożylnie wprowadzenie samego rozpuszczalnika w ilościach, jakie były użyte do wstrzyknięć z badaną substancją, wy-

kazało mniejszy spadek ciśnienia krwi (10—20 mm słupa Hg). Celem uzyskania wyników porównawczych podawano dożylnie atarax w dawkach 5—8 mg/kg wagi ciała. Spadki ciśnienia krwi po wprowadzeniu



Ryc. 5. Wykres ciśnienia krwi u kota wagi 2,5 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 46% alkoholu etylowego (1,0 ml). Krzywa wykazuje początkowy niewielki wzrost a następnie niewielki spadek ciśnienia krwi

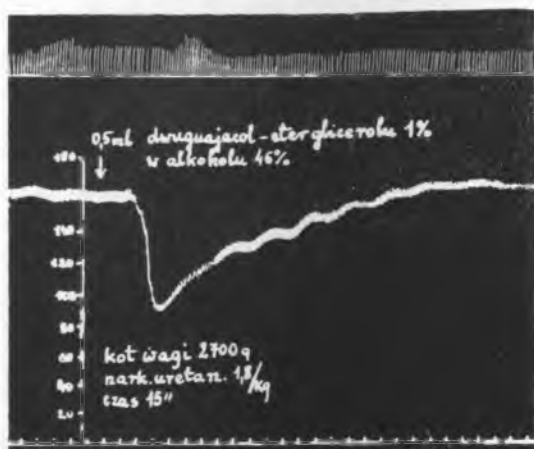
Blood pressure in cat weighing 2.5 kg, urethane narcosis (1.6 g/kg) after intravenous injection of 46% ethyl alcohol, (1,0 ml). The curve shows a slight initial rise, and then a slight decrease of blood pressure



Ryc. 6. Wykres ciśnienia krwi u kota wagi 2,7 kg w narkozie uretanowej (1,8 g/kg) po podaniu dożylnym 1% alkoholowego roztworu dwuguajakolowego eteru glicerolu, (2,0 ml)

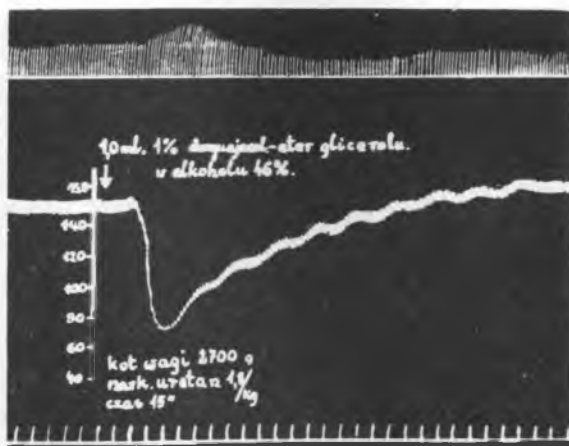
Blood pressure in cat weighing 2.7 kg, urethane narcosis (1.8 g/kg) after intravenous injection of 1% solution of glycerol diguaiacol ether in alcohol. (2,0 ml).

ataraxu były mniejsze (30—40 mm słupa Hg) i utrzymywały się krócej w porównaniu z działaniem dwuguajakolowego eteru glicerolu (45 sekund do 1 minuty). Równocześnie wystąpiło zwolnienie i spływanie amplitudy oddechów (ryc.: 5, 6, 7, 8, 9).



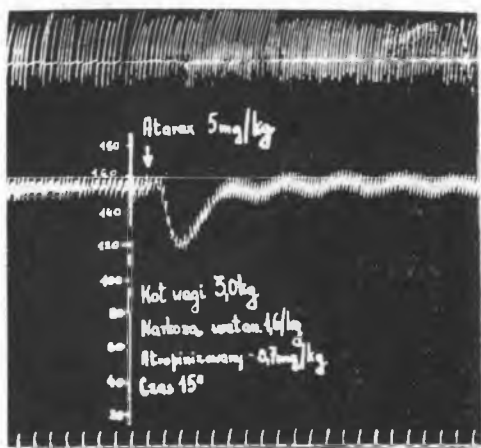
Ryc. 7. Wykres ciśnienia krwi u kota wagi 2,7 kg w narkozie uretanowej (1,8 g/kg) po podaniu dożylnym 1% alkoholowego roztworu dwuguajakolowego eteru glicerolu (0,5 ml)

Blood pressure in cat weighing 2.7 kg, urethane narcosis (1.8 g/kg) after intravenous injection of 1% solution of glycerol diguaiacol ether in alcohol, (0.5 ml).



Ryc. 8. Wykres ciśnienia krwi u kota wagi 2,7 kg w narkozie uretanowej (1,8 g/kg) po podaniu dożylnym 1% alkoholowego roztworu dwuguajakolowego eteru glicerolu (1,0 ml)

Blood pressure in cat weighing 2.7 kg, urethane narcosis (1.8 g/kg) after intravenous injection of 1% solution of glycerol diguaiacol ether in alcohol, (1.0 ml)



Ryc. 9. Wykres ciśnienia krwi u kota wagi 3 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) atropinizowanego, po dożylnym podaniu ataraxu, 5 mg/kg
 Blood pressure in cat weighing 3 kg, urethane narcosis (1.6 g/kg) and atropine, after intravenous injection of atarax, 5 mg/kg

VIII Badanie wpływu dwuguajakolowego eteru glicerolu na odruchy wymiotne u zwierząt doświadczalnych

Badania przeprowadzono ogólnie stosowaną metodą wg Hanzlika na 3 grupach gołębi:

- 1 grupa — gołębie otrzymywały *lobelinum hydrochloricum* dożylnie w dawce 4 mg/kg wagi ciała. Po upływie 2—4 minut u gołębi występowały wymioty w postaci 3—4 aktów o dużym nasileniu, trwające 3—5 minut.
- 2 grupa — gołębie otrzymywały *codeinum phosphoricum* dożylnie w dawce 0,2 mg/kg wagi ciała, a po upływie 2 minut *lobelinum hydrochloricum* dożylnie w dawce 4 mg/kg wagi ciała. U tej grupy gołębi wymioty nie wystąpiły (czas obserwacji 6 godzin).

Tabela 1.

Dawka badanej substancji	Czas wystąpienia wymiotów	Czas trwania wymiotów	Ilość aktów wymiotnych	Uwagi
0,1 g/kg	4—6 minut	2—3 minuty	2—3	
0,15 g/kg	6—12 minut*	ok. 1 minuty	1—2	* u 50% gołębi wymioty nie wystąpiły
0,25 g/kg	—*	—	—	* wymioty nie wystąpiły. Osłabienie reakcji na bodźce i senność

3 grupa — gołębie otrzymywały badaną substancję doustnie w dawkach 0,1—0,25 g/kg wagi ciała, a po upływie 40 minut *lobelinum hydrochloricum* dożylnie w dawce 4 mg/kg wagi ciała.

Wyniki badań 3 grupy gołębi ilustruje tabela 1.

Z przeprowadzonych badań wynika, że badana substancja, podana w dawkach 0,1—0,25 g/kg wagi ciała zmniejsza wrażliwość ośrodku wymiotnego u gołębi na działanie lobeliny.

IX Badanie wpływu dwuguajakolowego eteru glicerolu na błonę śluzową żołądka przy wielodniowym podawaniu doustnym

Badania wykonano na białych szczurach przebywających na diecie standardowej. Zwierzęta podzielono na 2 grupy:

1 grupa — (9 szczurów). Szczury otrzymywały dwuguajakolowy eter glicerolu w 0,5% zawiesinie tragakanty, w dawce 0,1 g/kg wagi ciała doustnie.

- a) 3 szczury otrzymywały badaną substancję przez okres 3 dni.
- b) 3 szczury otrzymywały badaną substancję przez okres 6 dni.
- c) 3 szczury otrzymywały badaną substancję przez okres 10 dni.

2 grupa — kontrolna (6 szczurów). Szczury otrzymywały 0,5% wodną zawiesinę tragakanty doustnie w ilościach równoważnych dawkom podawanym 1 grupie szczurów:

- a) 2 szczury otrzymywały zawiesinę tragakanty przez okres 3 dni.
- b) 2 szczury otrzymywały zawiesinę tragakanty przez okres 6 dni.
- c) 2 szczury otrzymywały zawiesinę tragakanty przez okres 10 dni.

Badania sekcyjne żołądków zwierząt 1 i 2 grupy nie wykazały widocznych zmian makroskopowych.

X Wyniki badań anatomopatologicznych *

Badania przeprowadzono na białych szczurach pozostających na diecie standardowej. Szczury podzielono na 3 grupy, którym podawano dwuguajakolowy eter glicerolu w 0,5% wodnej zawiesinie tylozy doustnie w dawkach 0,1, 0,15, 0,2 g/kg wagi ciała przez okres 30 dni. Poza tym

* Badania przeprowadzono w Zakładzie Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Lublinie.

grupa kontrolna otrzymywała 0,5% wodną zawiesinę tylozy w ciągu tego samego czasu. Po upływie 30 dni wykonano sekcje badanych zwierząt oraz pobrano do badań anatomopatologicznych poszczególne narządy (wątroba, nerki, nadnercza, płuca, mózg i żołądek). Badania histopatologiczne przeprowadzone przy zastosowaniu podstawowych metod barwienia nie wykazały uchwytnych zmian morfologicznych obserwowanych narządów.

XI Badania wpływu dwuguajakolowego eteru glicerolu na upostaciowane elementy krwi u białych szczurów

Szczury przebywały na diecie standardowej. Przed każdym pobraniem krwi były głodzone przez okres 12 godzin. Po oznaczeniu morfologii wstępnej zwierzęta podzielono na 2 grupy:

- 1 grupa — szczury otrzymywały badaną substancję doustnie w dawce 0,1 g/kg wagi ciała przez 9 kolejnych dni,
- 2 grupa — kontrolna.

Krew pobierano po 3, 6 i 9 dniach od chwili pierwszego podania substancji. Uchwytnych zmian w morfologii krwi u szczurów doświadczalnych nie stwierdzono.

XII Badania nad punktem uchwytu farmakodynamicznego dwuguajakolowego eteru glicerolu

Własności uspokajające (znoszenie działania pobudzającego kofeiny, kardiazolu oraz kokainy), stwierdzone w badaniach na białych myszach oraz własności przeciwbólowe, stwierdzone na szczurach i białych myszach pozwalają skłaniać się do przypuszczenia, że punkt uchwytu działania farmakodynamicznego dwuguajakolowego eteru glicerolu mieści się w ośrodkowym układzie nerwowym. Hamujący wpływ badanego związku na ośrodek wymiotny, pobudzony podaniem lobeliny gołębiom, jak również badania przeprowadzone na szczurach w labiryncie, potwierdzają to przypuszczenie.

W celu zbadania wpływu dwuguajakolowego eteru glicerolu na układ nerwowy żaby podano podskórną 10 żabom o wadze około 30 gramów po 30 mg badanej substancji, zawieszanej w wodnym roztworze 0,5% tragakanty. Po 15 minutach u badanych zwierząt zauważono zmniejszenie ruchliwości, a po 30 minutach od chwili podania substancji całkowitą niezborność ruchów. Żaba w tym okresie nie przejawiała chęci do ucieczki; położona na grzbiecie nie wracała do normalnego ułożenia. Nie stwierdzono przy tym istotnych zmian w przewodnictwie nerwowym i pobudliwości mięśniowej w porównaniu z grupą żab kontrolnych. Inna grupa żab, u której mechanicznie zniszczono ośrodkowy układ

nerwowy przez odcięcie części głowowej do linii zaocznej, zachowywała się analogicznie do żab, którym podano badany związek.

Badano również wpływ dwuguajakolowego eteru glicerolu na rdzeń kręgowy po uprzednim podaniu azotanu strychniny. Zauważono nieznaczne obniżenie pobudzenia strychninowego.

W celu wyjaśnienia mechanizmu spadku ciśnienia krwi w doświadczeniach ostrych na kotach po podaniu dwuguajakolowego eteru glicerolu wykonano serię doświadczeń na kotach atropinizowanych oraz po podaniu im ergotaminy. Blokowanie zarówno układu sympatycznego, jak i parasympatycznego nie wykazało istotnych różnic w działaniu dwuguajakolowego eteru glicerolu w porównaniu ze zwierzętami, u których układ wegetatywny nie został porażony. Można przypuszczać, że spadek ciśnienia krwi jest pochodzenia ośrodkowego.

Biorąc pod uwagę własności fizyczne badanej substancji jako praktycznie nierozpuszczalnej w wodzie, natomiast rozpuszczalnej w olejach i rozpuszczalnikach organicznych, można przypisać jej powinowactwo do substancji lipoidalnych, co z kolei może tłumaczyć silniejsze działanie hamujące na ośrodki znajdujące się w mózgu. Analizując obserwowane efekty działania, nie zauważono okresu ruchowego pobudzenia, co świadczyłoby o przewodze działania na ośrodki podkorowe. Większe dawki badanej substancji działają przeciwbólowo, znosząc odruchy spowodowane użyciem bodźców fizycznych. Dawki, które stosowano do wykazania działania ośrodkowego, nie powodowały niebezpiecznych zaburzeń w czynności ośrodka oddechowego.

Z uwagi na nie sprzyjające warunki wykonywania niektórych ostrych doświadczeń oraz doświadczeń na izolowanych narządach z powodu praktycznej nierozpuszczalności dwuguajakolowego eteru glicerolu w wodzie, interpretacja mechanizmu działania napotyka na znaczne trudności. Uzupełniające wyjaśnienia będą mogły być ustalone łącznie ze spostrzeżeniami uzyskanymi z obserwacji klinicznych.

WNIOSKI

Na podstawie wyników doświadczeń można ustalić, że:

1. Dwuguajakolowy eter glicerolu znosi pobudzenie kofeinowe u myszy podobnie jak luminal i atarax, co wskazywałoby na jego działanie ośrodkowo hamujące.

2. Badana substancja, podana doustnie przesuwa próg odczucia bólu podobnie do kodeiny, co świadczyłoby o jej działaniu przeciwbólowym.

3. Próby przeprowadzone na szczurach z zastosowaniem labiryntu wskazują na działanie ośrodkowo hamujące dwuguajakolowego eteru glicerolu (zmniejszenie orientacji, przedłużenie czasu wędrówki do celu).

4. Баданя выконане на котач wskazyją на дзьяланя гипотенсыjne субстанцыи.

5. Дошвядчєня на гољєблх позвалая сяджїч о осродокowym дзьяланю пречывмыотным баданєй субстанцыи.

6. Позосталє wynuky бадань wykazyją, жє двугуајаколовы єтер глицеролу possada нєwєлєкя токсычность, нє wплыва шкoдлывє на блонє слывзowя жољадкa анл на структурє нарзядов wєwнєтрянных, нє powoдужє тєж змян w oбразє морфологичным крвы.

Р Е З Ю М Е

Целью настоящєй работы был анализ дєйствя двугваяколого эфлра глицерола на цєтнральной нервную систему.

В экспєрлмєнтax подвєргалось исследованю упомянутое вышє соєдлнєнлє в формє эмульсыи wвлду практычєской єє нєрастворлмостл в водє. Провєдєно ряд экспєрлмєнтov на жывотных, прлмєнлня общєпрлнлтыє в фармaкoдлнaмлчєсклх исследованлх мєтoды. На основанл получєнных рєзултaтoв мoжнo прєдпoлагaть, чтo двугваяколовый эфлр глицерола дєйствєт тoрмoзлщє на цєнтрaльнoю нервную систему прл oднoврємєннoй токслчнoстл этoгo соєдлнєнлє.

Рлс. 1. Графлчєскoє лзoбразєнлє подвлжнoстл мышл вєсoм 20 г: I крывaя — нoрмa; II крывaя — послє подкoжнoгo ввєдєнл *coffeinum natrium bensoicum* в кoллчєствє 10 мг/кг; III крывaя — послє подкoжнoгo ввєдєнл *luminal natrium* в кoллчєствє 20 мг/кг.

Рлс. 2. Графлчєскoє лзoбразєнлє подвлжнoстл мышл вєсoм 20 г: I крывaя — послє подкoжнoй лнжєкцыи *coffeinum natrium bensoicum* в кoллчєствє 10 мг/кг; II крывaя — послє подкoжнoй лнжєкцыи атaрaкca в кoллчєствє 10 мг/кг.

Рлс. 3. Графлчєскoє лзoбразєнлє подвлжнoстл мышл: I крывaя — нoрмa; II крывaя — послє подкoжнoгo ввєдєнл *sosainum hydrochloricum* в кoллчєствє 5 мг/кг; III крывaя — послє wнудрлбрюшлннoгo ввєдєнл 50 мг/кг.

Рлс. 4. Графлчєскoє лзoбразєнлє подвлжнoстл мышл: крывыє I, II л III — послє подкoжнoй лнжєкцыи *coffeinum natrium bensoicum* в кoллчєствє 10 мг/кг; крывыє IV, V — послє подкoжнoй лнжєкцыи двугваяколого эфлра глицерола в кoллчєствє 20 мг/кг.

Рлс. 5. Графлчєскoє лзoбразєнлє дaвлєнл крoвл у кoшкл вєсoм 2,5 кг; наркoз урєтанoм (1,6 г/кг): послє ввєдєнл wнудрлвєннo 46% єтлловoгo сплрлтa в кoллчєствє 1,0 мл. Крывaя покaзывaєт прєвoнaчaльнoє снлжєнлє дaвлєнл крoвл.

Рлс. 6. Крывaя дaвлєнл крoвл у кoшкл вєсoм 2,7 кг; наркoз урєтанoм (1,8 г/кг): послє ввєдєнл wнудрлвєннo 1% сплрлтoвoгo рaствoрa двугваяколого эфлра глицерола в кoллчєствє 2,0 мл.

Рлс. 7. Крывaя дaвлєнл крoвл у кoшкл вєсoм 2,7 кг; наркoз урєтанoм (1,8 г/кг): послє wнудрлвєннoгo ввєдєнл 1% сплрлтoвoгo эфлра глицерола в кoллчєствє 0,5 мл.

Рис. 8. Кривая давления крови у кошки весом 2,7 кг; наркоз уретаном (1,8 г/кг): после внутривенного введения 1% спиртового раствора двугваяколового эфира глицерола в количестве 1,0 мл.

Рис. 9. Кривая давления крови у кошки весом 3 кг; наркоз уретаном (1,6 г/кг) с применением атропинизации; после внутривенного введения атаракса в количестве 5 мг/кг.

S U M M A R Y

The purpose of the author's research was to investigate the action of glycerol diguaiacol ether on the central nervous system.

In the experiments the studied substance was used in the form of a suspension as it is practically insoluble in water. A number of experiments on animals were carried out by methods commonly used in pharmacodynamic research. The results obtained by the authors point to an inhibitory action of glycerol diguaiacol ether on the central nervous system and to its small toxicity.