

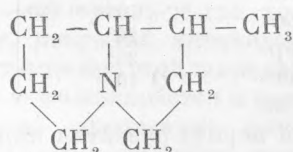
ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ

Е. Б. БАБСКИЙ

НОВОЕ ПАРАСИМПАТИКОЛИТИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО—ПЛАТИФИЛЛИН

(Представлено академиком А. А. Рихтером 8 II 1940)

Платифиллин представляет собой новый алкалоид, открытый в 1935 г. недавно скончавшимся академиком А. П. Ореховым и Р. А. Коноваловой. Этот алкалоид добыт из растения *Senecio platyphyllus*; его эмпирическая формула $C_{18}H_{27}NO_5$; при нагревании в щелочном растворе он распадается на аминоспирт—платинецин ($C_8H_{15}NO_2$) и безазотистую, ненасыщенную, одноосновную платинециновую монооксикислоту ($C_{10}H_{14}O_4$). Основное ядро платинецина составляет гелиотридан, имеющий кольцевую структуру:



Фармакодинамика платифиллина, выясненная пока недостаточно, изучалась Нолле, Сырневой, Гвишиани, Chen, Harris и Rose. По данным этих исследователей введение платифиллина в организм вызывает прекращение слюноотделения, расширение зрачков, исчезновение светового рефлекса, угнетение движений кишечника, падение кровяного давления и прекращение передачи возбуждения в окончаниях n. vagi. Симптомы действия платифиллина аналогичны тем, которые наблюдаются при применении атропина, являющегося парасимпатиколитическим веществом. Сходство действия платифиллина и атропина не может не привлечь внимания физиологов и фармакологов и представляет большой интерес в особенности потому, что эти алкалоиды имеют совершенно различную химическую структуру.

Занимаясь в течение ряда лет физиологией вегетативной нервной системы и разработкой учения о медиаторах, я счел целесообразным выяснить, действительно ли платифиллин обладает парасимпатиколитическим действием, аналогичным по своему механизму атропину.

Учение о медиаторах нервного импульса совершенно по-новому осветило проблему о механизме действия симпатико- и парасимпатиколитических веществ.

Характерным свойством парасимпатиколитических веществ, типичным представителем которых считается атропин, является уничтожение передачи возбуждения в окончаниях парасимпатических нервов.

В настоящее время можно считать признанным, что это нарушение передачи нервного импульса обусловлено устранением способности органов реагировать на парасимпатический медиатор—ацетилхолин. Образование же после атропинизации в окончаниях парасимпатических нервов медиатора, как показали замечательные эксперименты О. Loewi и Navratil, не нарушается. Таким образом согласно этим экспериментам атропин не оказывает, как думали прежде, парализующего влияния на нервные окончания. Точка его приложения лежит периферичнее, он подавляет «мускариновый» по терминологии Dale эффект ацетилхолина, выявляя вместе с тем «никотиновый» его эффект.

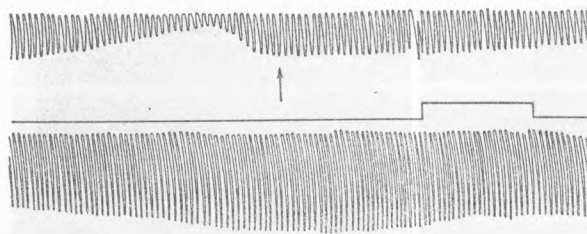
Эти данные о механизме действия атропина определили направление экспериментов, проведенных в лаборатории МГПИ. В первую очередь следовало выяснить, действительно ли платифиллин прекращает передачу возбуждения в окончаниях парасимпатических нервов.

Для этой цели были проведены лаборантом нашей лаборатории А. С. Зибберт эксперименты с раздражением блуждающих нервов, подходящих к изолированному сердцу лягушки. В аорту вводилась канюля, укреплявшаяся на штативе. Тщательно отпрепарованные блуждающие нервы соединяли изолированное сердце с головой лягушки, укрепленной на пробковой пластинке.

Производилось индукционное раздражение нерва у выхода его из продолговатого мозга, что вызывало вагальную остановку сердца. Перфузия сердца раствором платифиллина в концентрации 1 : 50 000—1 : 200 000 полностью уничтожала эффект раздражения блуждающих нервов (фиг. 1).

Точно такие же по своему значению результаты получены сотрудником И. Г. Ковыревым в опытах на целом животном. После инъекции собаке платифиллина в дозах 0,01—0,4 г раздражение парасимпатических нервов—*chordae tympani* и *n. vagi*—не сопровождалось обычными эффектами, наблюдавшимися до инъекции алкалоида. В этих опытах, производившихся под морфийно-эфирно-хлороформным наркозом, при раздражении *chordae tympani* регистрировалось слюноотделение, а при раздражении *n. vagi*—кровяное давление в *art. femoralis*. Эксперименты с полной несомненностью показали, что платифиллин является веществом, уничтожающим передачу возбуждения в окончаниях парасимпатических нервов (фиг. 2). Необходимые для этого дозы платифиллина превышают соответствующие дозы атропина примерно в 20—25 раз.

Попутно в опытах с кровяным давлением выявилось еще одно сходство платифиллина с атропином. Инъекция платифиллина вызывает, так же, как и инъекция атропина, понижение кровяного давления длительностью до 12—15 мин. Это действие платифиллина в большинстве опытов полностью исчезает после перерезки спинного мозга под продолговатым мозгом. Лишь в отдельных опытах оно частично сохранялось. Очевидно, что гипотензивное действие платифиллина обусловлено в основном сосудо-

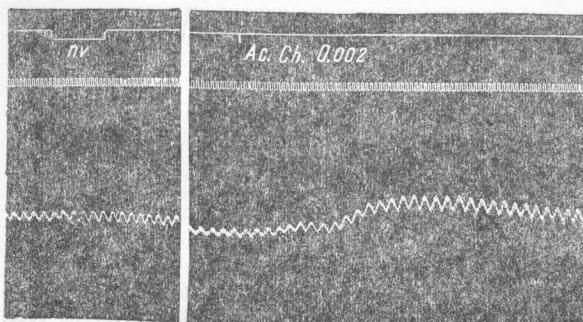


Фиг. 1. Верхняя кривая: запись сердца-донора, отравленного раствором платифиллина 1 : 100 000. Нижняя кривая: запись сердца-реципиента. Под верхней кривой—отметка раздражения блуждающего нерва сердца-донора.

Раздражение *n. vagi* не вызвало отрицательного хроно- или инотропного эффекта на сердце-доноре. Стрелкой отмечен момент перенесения жидкости Рингера из сердца донора в сердце-реципиента. Перенесение жидкости оказало отрицательное инотропное действие на сердце-реципиент.

расширением центрального происхождения, вследствие действия исследуемого алкалоида на сосудодвигательный центр в продолговатом мозгу.

Доказав факт нарушения передачи возбуждения в окончаниях парасимпатических нервов под влиянием платифиллина, мы приступили к анализу механизма его действия. В этих целях были предприняты опыты по выяснению точки приложения действия платифиллина. Для решения данного вопроса были проведены А. С. Зиберт эксперименты над двумя изолированными сердцами лягушек по методике Loewi, с помощью которой был обнаружен факт химической передачи возбуждения в окончаниях п. vagi. В течение 1 мин. производилось вызывавшее остановку сердца индукционное раздражение блуждающего нерва одного из сердец. Сразу по окончании раздражения жидкость Рингера из аортальной канюли



Фиг. 2. Влияние на кровяное давление раздражения п. vagi (слева) и внутривенной инъекции ацетилхолина (справа) после предварительного введения 0,2 г платифиллина.

Раздражение п. vagi осталось без эффекта; инъекция ацетилхолина вызвала повышение кровяного давления («никотиновый» эффект).

этого сердца переносилась в аортальную канюлю второго сердца. Эта жидкость в соответствии с данными Loewi вызвала отрицательное хроно- и инотропное влияние на сердце. Вслед за этим первое сердце (сердце-донор) отравлялось платифиллином путем наполнения аортальной канюли раствором платифиллина в концентрации 1:50 000—1:200 000. Раздражение блуждающего нерва в этом случае не вызывало замедления и уменьшения амплитуды сердечных сокращений. Несмотря на это жидкость

Рингера, взятая из аортальной канюли этого сердца после раздражения блуждающего нерва и перенесенная в аортальную канюлю второго сердца (сердца-реципиента), вызвала отрицательный хроно- и инотропный эффекты (см. фиг. 1).

Наблюдавшиеся нами результаты, определяющие характер действия платифиллина, оказались таким образом совершенно идентичными с теми, которые были получены Loewi и Navratil в их опытах с атропином. Очевидно, что платифиллин не препятствует образованию в нервных окончаниях парасимпатического медиатора, но препятствует его действию на сердце. Следовательно, платифиллин не парализует нервных окончаний; точка приложения его действия находится периферичнее окончаний. Специфической особенностью платифиллина является уничтожение способности органов реагировать на парасимпатический медиатор—ацетилхолин. Платифиллин полностью снимает «мускариновый» эффект ацетилхолина. Этот вывод подтверждается прямыми нашими экспериментами: отравленное платифиллином сердце не реагирует на ацетилхолин.

В произведенных нами с И. Г. Ковыревым опытах с регистрацией кровяного давления у собаки, в соответствии с вышесказанным, мы также наблюдали полное исчезновение после инъекции платифиллина «мускаринового» эффекта ацетилхолина. Даже большие дозы ацетилхолина (0,2—0,25 мг на 1 кг веса тела) не вызывали падения кровяного давления, замедления сердечного ритма и расширения сосудов. Вместе с тем инъекция платифиллина выявляла «никотиновый» эффект ацетилхолина:

кровеное давление повышалось вследствие сосудосуживания. Этот «никотиновый» эффект был тем более интенсивен, чем большие применялись дозы ацетилхолина (см. фиг. 2).

Таким образом результаты наших экспериментов приводят к выводу, что платифиллин является новым парасимпатиколитическим веществом. Не только симптомы, но и точка приложения и механизм действия платифиллина аналогичны атропину.

Лаборатория кафедры физиологии
Московского государственного педагогического института

Поступило
10 II 1940

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Орехов и Коновалова, ЖОХ, 8, 273 (1937). ² Гвишиани, Фармакология и токсикология, 2, 40 (1939); Chen, Harris a. Rose, J. of Pharmacol. a. experim. Ther., 66, 7 (1939); Loewi u. Navratil, Pflüger's Archiv, 206, 122 (1924); Dale, J. of Pharmac. a. experim. Ther., 6, 147 (1914).