

С. Я. АРБУЗОВ

## ПРОБУЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИХ АМИНОВ И АНАЛЕПТИКОВ НА ЗИМНЕСПЯЩИХ ЖИВОТНЫХ

(Представлено академиком Е. Н. Павловским 7 VIII 1950)

Хотя о зимней спячке животных имеется уже достаточно систематизированная литература, по вопросу о действии на зимнеспящих животных различных химических веществ имеются только единичные, разрозненные исследования, иногда противоположные по полученным результатам (<sup>1-6</sup>). Между тем, исследования о влиянии на зимнеспящих животных химических веществ (в первую очередь тех, которые способны прервать зимнюю спячку), помимо общебиологического значения, представляют и значительный практический интерес. Всестороннее изучение вопроса о восстановлении жизненных функций, ослабленных не только в результате патологических процессов, но и под влиянием неблагоприятных условий внешней среды, является настоятельной потребностью биологии.

В предшествующих работах нами (<sup>7</sup>) изучалось действие аналептиков и фенилалкиламинов (симпатомиметических аминов) на ряд функций центральной нервной системы и в первую очередь их антагонизм по отношению к наркотикам у интактных и симпатектомированных холоднокровных и теплокровных животных. Для продолжения наших исследований мы избрали зимнеспящих животных с целью получения сравнительных данных и особенно степени пробуждающего действия указанных веществ. Такие исследования представляют интерес потому, что во время зимней спячки гетеротермных животных имеется глубокое и разлитое торможение центральной нервной системы.

В связи с этим исследования влияния химических веществ на зимнеспящих животных представляют интерес также и как средство и метод, позволяющие познавать силу и механизм этого влияния, а возможно, и точки приложения его в центральной нервной системе.

Разнообразие живых существ, впадающих в зимнюю спячку, и различия в их эволюционном развитии допускают возможность находить ряд закономерностей по связи между структурой и действием химических веществ и трактовать их под углом зрения нарождающейся эволюционной и сравнительной фармакологии, основоположником которой был Н. П. Кравков (<sup>8,10</sup>). За последние годы по этой проблеме накоплен значительный материал в лаборатории А. И. Кузнецова (<sup>9</sup>), причем объектами исследований служили простейшие, кишечнорастворимые, ракообразные, пиявки, рептилии, рыбы, амфибии, птицы, грызуны, плотоядные и, наконец, человек. Использование для этих целей зимнеспящих животных значительно расширяет перспективы работ.

Таблица 1

Пробуждающее действие [симпатомиметических аминов и аналептиков на интактных зимнеящих животных]

Животные	Исследуемые вещества					
	Фенамин 0,001—0,005 г на кг веса тела		Первитин 0,0005—0,002 г на кг веса тела		Эфедрин 0,002—0,01 г на кг веса тела	
	а	б	а	б	а	б
Летучие мыши (11 опытов)	12—35 м.	2—6 ч.	10—27 м.	3—5 ч.	21—40 м.	1—4 ч.
Суслики (5 опытов)	2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> —4 ч.	19—48 ч.	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —3 ч.	21—46 ч.	3 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> —5 ч.	16—19 ч.
Ежи (5 опытов)	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —3 ч.	14—81 ч.	1—2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ч.	18—48 ч.	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —4 ч.	10—36 ч.
						Полного пробуждения не наступило
						25—60 м.*
						4—5 ч.**
						10—12 ч.
						—
Животные	Исследуемые вещества					
	Адреналин 0,0001—0,0005 г на кг веса тела		Коразол 0,005—0,02 г на кг веса тела		Кордиамин 0,01—0,05 г на кг веса тела	
	а	б	а	б	а	б
Летучие мыши (11 опытов)	15—60 м.***	30 м.—2 ч.	6—26 м.	2—5 ч.	10—45 м.	2—3 ч.
Суслик (5 опытов)	6—8 ч.**	5—6 ч.	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —2 ч.	6—18 ч.	2—3 ч.**	6—11 ч.
Ежи (5 опытов)	Только в 1 опыте пробуждение через 2 ч. 10 м.	7 ч.	15—85 м.	28—36 ч.	25—160 м.****	12—25 ч.
						20—55 м.*****
						4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —7 ч.
						6—10 ч.
						3—7 ч.
						2—3 ч.**
						11—60 м.

Примечание. а — время наступления полного пробуждения (в часах и минутах), б — продолжительность бодрствования.  
 \* В 6 опытах полного пробуждения не наступило.  
 \*\* В 1 опыте полного пробуждения не наступило.  
 \*\*\* В 5 опытах  
 \*\*\*\* В 5 опытах  
 \*\*\*\*\* В 5 опытах

Настоящее исследование проведено осенью и зимой 1948 — 1950 гг. на летучих мышах (кожаны и ушаны), сусликах (кряпчатый, пестрый суслик) и ежах. Для наблюдений животные размещались в специально оборудованном подвале, в котором температура в зимнее время поддерживалась на уровне  $+2$ ,  $+5^{\circ}$ . Опыты ставились в таких условиях, при которых исключались побочные раздражители (свет, шум и т. д.). В течение всего периода наблюдений у животных специальными термометрами измерялась подкожная температура. Во время зимней спячки изучалось пробуждающее действие аналептиков (коразол, кордиамин, стрихнин) и симпатомиметических аминов (адреналин, симпатол, эфедрин, фенамин, первитин) на интактных животных (летучие мыши, суслики, ежи) и частично симпатектомированных и ваготомированных (суслики с удаленными верхними шейными симпатическими ганглиями и суслики с односторонней ваготомией). Результаты наблюдений представлены в табл. 1 и 2.

Кроме того, в опытах на интактных летучих мышах и сусликах были определены смертельные дозы указанных аминов и аналептиков. Эти дозы оказались для летучих мышей от 2 до 16 раз больше во время оцепенения, чем в период бодрствования. Сходные данные были получены и в опытах на сусликах.

Таблица 2

Пробуждающее действие фенамина и коразола  
на симпатектомированных сусликов

Животные	Фенамин * 0,001—0,005 г на кг веса тела		Коразол ** 0,005—0,03 г на кг веса тела	
	а	б	а	б
Суслики с односторонней и двух- сторонней симпатектомией верх- них шейных ганглиев (3 опыта) . .	5—8 $\frac{1}{2}$ ч. В 1-м опыте пробуждения не наступило	4—9 ч.	3 $\frac{1}{2}$ —10 ч.	2—5 ч.

\* У ваготомированных сусликов после введения фенамина в дозе 0,001 и 0,002 г на кг веса тела полное пробуждение наступило в 1-м опыте через 2 ч. 10 м., во 2-м опыте через 2 ч. 30 м. Период бодрствования длился в 1-м опыте около 60 ч., во 2-м опыте до 26 ч.

\*\* После введения коразола в дозе 0,01 г на кг веса тела пробуждение наступило через 1 ч. 50 м. и длилось около 120 ч.

На основании проведенных опытов (см. табл. 1 и 2) можно считать установленным:

1. Токсичность аналептиков и симпатомиметических аминов у летучих мышей и сусликов значительно понижена. Повидимому, разлитое торможение центральной нервной системы, наблюдаемое у гетеротермных животных во время зимней спячки, носит характер охранительного торможения (И. П. Павлов) не только по отношению к неблагоприятным условиям внешней среды (холод, недостаток корма и т. д.), но и по отношению к токсическим агентам различной природы.

2. Симпатомиметические амины и аналептики прерывают оцепенение зимнеспящих животных. Наиболее сильный пробуждающий эффект как по времени наступления полного пробуждения, так и по дли-

тельности периода бодрствования обнаруживается при действии фенамина, первитина и коразола. Пробуждающее действие эфедрина, кордиаминина и стрихнина выражено в меньшей мере и еще в меньшей степени оно обнаруживается под влиянием симпатолита и адреналина.

3. У симпатектомизированных сусликов под влиянием наиболее сильнодействующих пробуждающих веществ (фенамина и коразола) зимняя спячка прерывается спустя более длительный срок; значительно сокращается у них и период бодрствования. Таким образом, пробуждающее действие симпатомиметических аминов и аналептиков проявляется в полной мере только при наличии нормального тонуса симпатической нервной системы.

4. Эволюционный и сравнительный метод в фармакологии может дать представление не только о механизме действия химических веществ на функции человека и высших животных, но и оправдывает себя в вопросе о связи между действием и химической структурой веществ гомологического ряда.

5. Зимнеспящие животные могут служить объектом для оценки пробуждающего действия симпатомиметических аминов и аналептиков, их сравнительной силы и длительности возбуждающего эффекта на центральную нервную систему. Из испытанных подопытных животных наиболее пригодными для этой цели являются ежи и суслики и в меньшей степени летучие мыши.

Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова

Поступило  
21 VI 1950

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Х. С. Коштоянц и Р. Л. Митрополитанская, ДАН, **39**, 216 (1943).  
<sup>2</sup> А. Коенигс, Arch. Anat. u. Physiolog., 389 (1899). <sup>3</sup> R. Blanchard, C. R. Soc. Biol., **55**, 734, 1120 (1903). <sup>4</sup> P. Adler, Handb. d. norm. u. path. Physiol., **17**, 105 (1926). <sup>5</sup> G. Johnson, The Amer. Nat., **64**, 272 (1930). <sup>6</sup> C. Pfeiffer, Journ. Pharm. and Exp. Ther., **67**, 307 (1939). <sup>7</sup> С. Я. Арбузов, Фармак. и токсикол., **7**, 6, 31 (1944); **11**, 4, 22 (1948); **12**, 5, 24 (1949); Физиол. журн. СССР, **32**, 6, 695 (1946); **34**, 5, 645 (1948); 7-й съезд физиологов, биохимиков, фармакологов, Доклады, 699, 1947; Научн. конференц., посвящ. 25-летию со дня смерти Н. П. Кравкова, **3**, 1949. <sup>8</sup> Н. П. Кравков, Основы фармакологии, **1**, 1930. <sup>9</sup> А. И. Кузнецов, Тр. ВМА им. Кирова, **1**, 187 (1946); **42**, 197 (1947); 7-й съезд физиологов, биохимиков, фармакологов, Доклады, 675, 1947. <sup>10</sup> А. И. Кузнецов, Н. П. Кравков, 1948.