

С. Я. АРБУЗОВ

**ТОКСИЧНОСТЬ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИХ АМИНОВ  
И АНАЛЕПТИКОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ЖИВОТНЫХ,  
ВПАДАЮЩИХ В ЗИМНЮЮ СПЯЧКУ**

(Представлено академиком Е. Н. Павловским 9 XI 1950)

В конце прошлого столетия В. Пашутин и сотр. <sup>(1)</sup> широко использовали зимнеспящих животных для изучения физиологического голодания. Затем в трудах советских ученых было показано, что зимнеспящие гетеротермные животные являются хорошим объектом для выяснения энзимо-химической природы нервного возбуждения <sup>(2)</sup>, биохимической динамики мышечной и нервной деятельности <sup>(3)</sup>, а также для изучения периодических изменений физиологических функций и сравнительной физиологии терморегуляции <sup>(4)</sup>.

Особое положение, которое занимают в эволюционном ряду зимнеспящие гетеротермные животные, лишний раз подчеркивает необходимость использования их и для целей сравнительной и эволюционной фармакологии, основоположником которой был Н. П. Кравков <sup>(5)</sup>.

Изучая в течение ряда лет <sup>(6)</sup> действие аналептиков и фенилалкиламинов (симпатомиметических аминов) на ряд функций центральной нервной системы, и в первую очередь, их антагонизм по отношению к наркотикам у холоднокровных и теплокровных животных, мы решили использовать и гетеротермных животных во время зимней спячки для оценки пробуждающего действия вышеупомянутых химических веществ.

Согласно наблюдений большинства авторов <sup>(8-11)</sup>, токсичность химических веществ экзогенного происхождения значительно понижается, если они вводятся гетеротермным животным во время зимней спячки. Исключением являются данные Пфейфера и др. <sup>(12)</sup>, полученные в опытах на бурундуках. В них было обнаружено повышение токсичности пикротоксина, корамина, кофеина и стрихнина у зимнеспящих животных во время оцепенения в то время, как токсичность других веществ (адреналина, бензедрина, коразола) понижалась или была одинаковой как во время зимней спячки бурундуков, так и в период их бодрствования (эфедрин, коразол, кокаин). С целью получения сравнительных данных о токсичности симпатомиметических аминов и аналептиков у зимнеспящих животных, нами были проведены наблюдения по методике и условиям, весьма близким к работе Пфейфера. Опыты были поставлены на летучих мышах, как более доступных. На сусликах изучалась только токсичность фенамина и коразола. При ее определении у животных во время зимней спячки опыты ставились в тех же условиях, как и при изучении пробуждающего действия (температура 2—5°, затененный свет и т. д.).

Опыты на бодрствующих животных проводились в лабораторной комнате при температуре окружающего воздуха +19, +21°. На каждую

дозу исследуемого вещества бралось по 5 летучих мышей, а при изучении токсичности фенамина на сусликах — по 3 животных. Эффективной считалась та доза, после введения которой гибли 100% подопытных животных. Все изучаемые вещества вводились подкожно летучим мышам в объеме 0,1—0,2 мл; сусликам 0,3—0,5 мл, исходя из расчета на 1 кг веса тела. Суммарные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Токсичность симпатомиметических аминов и аналептиков у летучих мышей во время зимней спячки и в период бодрствования (смертельные дозы в г/кг веса тела)

Состояние животных	Фен-амин	Перви-тин	Эфед-рин	Симпа-тол	Адрена-лин	Кора-зол	Корди-амин	Стрихнин
Зимняя спячка . . . . .	0,1	0,05	0,4	0,6	0,05	0,1	0,2	0,005
Бодрствование . . . . .	0,025	0,01	0,05	0,12	0,025	0,05	0,1	0,0003
Отношение доз . . . . .	4	5	8	5	2	2	2	16

Представляют некоторый интрес наблюдения за судорожным действием аналептиков. Судороги у зимнеспящих животных появляются только по мере их пробуждения, причем они обнаруживаются реже у пробудившихся животных, чем у бодрствующих. Если

Таблица 2

Токсичность фенамина и коразола у сусликов во время зимней спячки и в период бодрствования (смертельные дозы в г/кг веса тела)

Состояние животных	Фенамин	Коразол
Зимняя спячка . . . . .	0,2	0,1
Бодрствование . . . . .	0,05	0,05
Отношение доз . . . . .	4	2

у бодрствующих летучих мышей во всех опытах после введения больших доз коразола, кордиамин и стрихнина наблюдаются судороги, то у пробудившихся летучих мышей, судороги обнаруживались во всех опытах только при действии стрихнина, реже после введения кордиамин и только в единичных опытах под влиянием коразола. В опытах на сусликах такого отличия в судорожном действии аналептиков нам установить не удалось; судороги в равной мере обнаруживаются под влиянием всех испытанных аналептиков как у бодрствующих животных, так и у зимнеспящих по мере их пробуждения. Мы не можем подтвердить также данных Пфейфера (полученных на одном животном!!) о том, что после введения большой дозы (0,3 мг/кг веса тела) адреналина у зимнеспящих животных наблюдаются судороги. Как в опытах при изучении пробуждающего действия, так и в опытах с токсическими дозами, мы ни в одном из них не наблюдали судорожного эффекта под влиянием всех исследованных нами симпатомиметических аминов (в том числе и адреналина), если они вводятся животным во время зимней спячки. Различный эффект в судорожном действии коразола, кордиамин и стрихнина у бодрствующих и зимнеспящих летучих мышей и сусликов, повидимому, связан и с различной дифференцированностью у них центральной нервной системы.

На основании своих наблюдений Н. П. Кравков<sup>(8)</sup> считал, что повышение стойкости зимнеспящих животных к химическим веществам объясняется в первую очередь значительным снижением у них температуры тела и газообмена. Вскоре Марцбахер<sup>(13)</sup> пришел к тем же выводам,

интерпретируя свой экспериментальный материал по вопросу об увеличении сопротивляемости к отравлению во время зимней спячки. Он указывал, что понижение температуры тела во время оцепенения, незначительная чувствительность жизненно важных органов (особенно центральной нервной системы), замедленная резорбция, создают условия для повышения резистентности зимнеспящих животных против действия фармакологических ядов и токсинов.

Разлитое торможение центральной нервной системы, наблюдаемое у гетеротермных животных во время зимней спячки, носит характер охранительного торможения, связанного с неблагоприятным влиянием внешней среды (холод, недостаток корма и т. д.). Учение И. П. Павлова (<sup>14</sup>) об охранительной роли торможения нашло блестящее подтверждение не только в медицинской практике, но имеет значение как общебиологический принцип и несомненно носит универсальный характер (<sup>15</sup>). Плодотворные работы А. Д. Сперанского (<sup>16</sup>) показали, что под влиянием наркотического торможения не только ослабляется, но даже нацело предупреждается развитие ряда патологических процессов. Широкое использование сонной терапии, разработанной на основе учения И. П. Павлова об охранительной роли торможения, может служить косвенным доказательством того общебиологического значения, которое играет и зимняя спячка животных, как особая форма торможения, в защитных приспособлениях от неблагоприятных факторов не только экзогенного, но и эндогенного происхождения.

Военно-медицинская академия  
им. С. М. Кирова

Поступило  
3 X 1950

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> В. Пашутин, Курс общей и экспериментальной патологии, 2, 1902.  
<sup>2</sup> Х. С. Коштойнц, Юбил. сессия АН СССР, 2, 419, 1947; Физиологич. журнал СССР, 36, 92 (1950). <sup>3</sup> Д. Фердман, Усп. совр. биол., 5, 3, 431 (1936). <sup>4</sup> К. М. Быков и А. Д. Слоним, Сборн. Опыт изучения периодических изменений физиологических функций в организме, Изд. АМН СССР, 1949. <sup>5</sup> А. И. Кузнецов, Н. П. Кравков, Медгиз, 1948. <sup>6</sup> С. Я. Арбузов, Фармакол. и токсикол., 7, 6, 31 (1944); 11, 4, 22 (1948); 12, 5, 24 (1949); Физиологич. журн. СССР, 32, 6, 695 (1946); 34, 6, 645 (1948); Пробл. советской физиологии, биохимии, фармакологии, 959 (1949); ДАН, 74, № 6 (1950). <sup>7</sup> К. М. Быков, Развитие идей И. П. Павлова (Задачи и перспективы), 1950. <sup>8</sup> Н. П. Кравков, Русский врач, 19, 1 (1903). <sup>9</sup> R. Blanchard, C. R. Soc. Biol., 55, 734 (1903). <sup>10</sup> W. Hausmann, Arch. f. d. ges. Physiolog., 113, 317 (1906). <sup>11</sup> A. Koeninck, Arch. f. Anat. u. Physiolog., 389 (1899). <sup>12</sup> C. Pfeiffer, M. Foster and D. Slight, J. Pharmacol. and exp. Therapy, 67, 307 (1939). <sup>13</sup> L. Merzbacher, Ergebn. d. Physiol., 3, 214 (1904). <sup>14</sup> И. П. Павлов, Полное собр. трудов, 3, 1947; 4, 1949. <sup>15</sup> А. С. Дмитриев, Усп. совр. биол., 28, 88 (1949). <sup>16</sup> А. Д. Сперанский, Элементы построения теории медицины, 1935.