

Из Физиологической лаборатории Кубанского медицинского института и Физиологической лаборатории Северо-Кавказского института свиноводства (директор—проф. А. И. Смирнов).

## К вопросу о действии морфия на центральную нервную систему.

Сообщение 2-е.

### Действие морфия на головной мозг разных животных.

Профессора А. И. Смирнова и д-ра Г. М. Шпуга.

Влияние морфия на организм животных представляет одну из важных проблем фармакологии, так как при подкожных и внутривенных инъекциях он действует неодинаково на разных животных, и действие его на центральную нервную систему проявляется в виде наркоза или возбуждения.

Различное действие морфия дало возможность разбить животных на группы, среди которых имеют место все переходы от наркотического до судорожного действия (Starkenstein<sup>1</sup>). Всего чувствительнее к наркотическому действию морфия является человек, у которого после 0,005—0,02 гр. морфия быстро исчезает болевая чувствительность и проявляется склонность ко сну. Стойкое возбуждение проявляется у домашней кошки уже от 0,01 гр. морфия (W. Straub<sup>2</sup>), последующие инъекции только усиливают возбуждение до судорожного действия. У собак морфий вызывает наркотическое действие и только большие дозы приводят к возбуждению и судорогам клонического и тетанического характера. Необычайно резистентны по отношению к морфию козы и овцы, также очень стойки свиньи, последние погибают только после внутривенной инъекции 0,15—0,18 гр. морфия на кг. веса тела. У домашних птиц морфий вызывает в большинстве случаев наркотическое действие, но могут наблюдаться и явления возбуждения. Как показало исследование Witkowski<sup>3</sup>, морфий очень медленно действует на центр. нервную систему лягушки и необходимо 0,03—0,05 гр. морфия, чтобы подавить у лягушки спонтанные движения. Спустя много часов у лягушки проявляется вторая стадия морфийного действия—тетаническая, сказывающаяся в повышении возбудимости, весьма сходной с картиной стрихнинного отравления. Опыты Witkowski очень интересны в том отношении, что ему удалось на лягушке установить, каким образом при наркотическом действии морфия исключаются центральные органы головного мозга. Действие начинается с больших полушарий и может при малых дозах ограничиться только этим, при больших же дозах распространяется постепенно на другие отделы мозга.

Однако, говоря о групповых отношениях животных к морфию, надо иметь в виду только средние типы, так как в пределах каждого вида могут быть индивидуальные колебания в отношении чувствительности к морфию и в выявлении наркотического или судорожного действий. Известно, что и среди взрослых людей бывают случаи повышения возбуди-

мости от небольших доз морфия; у собак также в редких случаях отмечается от небольших доз морфия повышение возбудимости.

Просматривая руководства по фармакологии, мы обнаружили, что при рассмотрении действия морфия на центр. нерв. систему исходят только из опытов с внутривенными и подкожными инъекциями. Нет указаний о непосредственном применении морфия на нервные клетки головного или спинного мозга и, как говорит Сushny<sup>6</sup> „в настоящее время еще не имеется общей теории о действии морфия на нервные клетки, которая могла бы объяснить все эти различия в поведении различных животных, а также разницу в реакции нервных центров одного и того же животного“.

Нашу лабораторию давно интересовал вопрос о непосредственном действии морфия на нервные клетки головного мозга и исследование А. И. Смирнова и П. Д. Олефиренко наметило первые этапы к разрешению вопроса о действии морфия на нервные клетки головного мозга. Пользуясь выработанным ими методом менингостомии, они инъецировали в кору мозга собак 0.005—0,01 гр. (1%) морфия, имея возможность производить повторные инъекции морфия в мозг на хронически оперированных собаках (Смирнов и Олефиренко<sup>7</sup>) Опыты показали, что морфий повышает возбудимость нервных клеток коры мозга собаки, и в зависимости от инъецируемой дозы морфия проявляется легкое возбуждение, клонус лицевых мышц противоположной стороны или тетанические судороги, приводящие к смерти от истощения центр. нервн. системы (см. сообщение 1-е). В дальнейшем было установлено, что даже 0,002 гр. (0,2 кб. см. 1% раствора) морфия у некоторых собак проявляет кратковременное судорожное действие.

Все это указывало на то, что вопрос о действии морфия на центральную нервную систему разных животных требует пересмотра. Необходимо было исследовать, как будут реагировать нервные клетки других видов животных, если морфий войдет в непосредственное соприкосновение с ними. Опыты с внутривенными и подкожными инъекциями морфия не давали правильных указаний о действии его на нервные клетки головного мозга, так как возможна частичная задержка его в гематоэнцефалическом барьере и может наступить изменение химических свойств морфия в крови опытного животного. Наше исследование и посвящено испытанию действия небольших доз морфия на нервные клетки головного мозга разных опытных животных. Для опытов мы пользовались кошками, голубями, курами, лягушками и рыбами.

Результаты опытов показали, что морфий действует возбуждающе на нервные клетки разных животных. У всех обследованных нами животных инъекция небольших доз морфия непосредственно в головной мозг сказывалась в повышении возбудимости и в развитии судорожного действия. Особенно характерно, что типичные стрихниноподобные судороги наступали у лягушки не от весьма больших доз и спустя много часов (Witkowski), а через несколько минут после инъекции в передний мозг 2—3 каплей 1% раствора морфия.

*Опыт № 10. Лягушка.* Через теменную кость в передний мозг инъецировано 2 капли 1% морфия. Через три минуты прикосновение к лягушке вызывает судороги всего тела с характерными явлениями выгибания туловища и забрасыванием конечностей. Судороги развиваются сильнее, в виде приступов. Между

приступами стрихниноподобных судорог бывают паузы. Через 1 ч. 30 м. лягушка погибает при явлениях истощения центр. нервн. системы. Судороги такого же характера, как и описанные Witkowski'm.

*Опыт № 23, Карась.* Через теменную кость инъецировано в головной мозг 2 капли 1% раствора морфия. Через 1 ч. 10 мин. проявляется настолько резкая картина судорожного действия на всем теле рыбы, что не приходилось сомневаться, что в этом случае имело место резкое возбуждение центр. нервн. системы. Вероятно, возбудимость ц. н. с. была повышена значительно раньше, но при плавании рыбы трудно было найти правильный критерий для суждения о степени возбудимости ц. н. с. На следующий день рыба проявляет нормальные реакции на окружающую среду.

*Опыт № 7. Голубь.* Через правую теменную кость инъецируется в передний мозг 0,2 куб. см. 1% раствора морфия. Через 10 минут отмечаются признаки возбуждения, которые постепенно нарастают. Отмечаются клонические судороги в мышцах крыльев. Через 27 минут сильные приступы тетанических судорог с резко выраженным опистотонусом. Через 45 мин. смерть при явлениях сильных тетанических судорог.

*Опыт № 8. Голубь (контрольный опыт).* Через правую теменную кость инъецировано в передний мозг 0,2 куб. см. 0,85% NaCl. Никаких внешних явлений не отмечается. Через 25 мин. голубь, посаженный в клетку, ест пищу наравне с другими голубями.

*Опыт № 3. Петух (большой).* Через затылочную кость справа инъецировано в передний мозг 0,5 куб. см. 1% морфия. Через 3 мин. клонические судороги в мышцах крыльев, которые переходят очень скоро в общие тетанические. Перерывы между судорогами 5—10 мин. Характерны—опистотонус, судороги ног и маханье крыльями. Через 40 мин. смерть при явлениях тетанических судорог.

*Опыт № 6. Кошка.* 3/II 31 года. В правой теменной кости черепа сделано трепанационное отверстие, которое прикрыто продыравленной серебряной пластинкой, рана асептически закрыта (метод Смирнова и Олениренко<sup>8</sup>). 9/II—12 ч, 26 мин. В кору мозга вводится 1 капля 1% раств. морфия.

12 ч. 27 м.—сильная саливация. Других явлений не отмечается.

12 ч. 35 м.—инъекция еще 0,2 куб. см. 1% раств. морфия. Саливация.

12 ч. 45 м.—инъекция 0,3 куб. см. 1% морфия. Тотчас же проявляется некоторое возбуждение. 1 ч. 30 мин.—сильное возбуждение.

1 ч. 40 м.—координация движений нарушена; кошка валится на бок.

1 ч. 45 м.—ходить не может. Спастическо-паралитические явления.

1 ч. 55 м.—клонические судороги лицевых мышц и мышц конечностей.

2 ч. 25 м.—клонические судороги весьма усиливаются и сменяются тетаническими судорогами.

2 ч. 25 м.—очень сильные тетанические судороги.

4 ч. 30 м.—тетанические судороги постепенно ослабевают. Кошка лежит неподвижно. Дыхание ослабленное.

4 ч. 50 м.—смерть.

Конечно, наши опытные данные не изменяют прежней законности распределения животных по группам морфийного действия, так как обычные виды аппликации морфия исчерпываются субкутанными и интравенными инъекциями, но наши данные дают возможность установить, что качественные различия в морфийном действии у разных животных зависят от условий прохождения морфия через организм животных. Различная проницаемость гемато-энцефалического барьера и видовые особенности химизма крови должны представлять существенное значение при оценке действия морфия на ц. н. с. разных животных. Нельзя согласиться с мнением Guigan и Ross<sup>9</sup>, а также Tamura<sup>10</sup>, которые считают, что не сам морфий, а продукт его окисления вызывает судорожное действие, так как наблюдения нашей лаборатории говорят об обрат-

ном. Скорее можно допустить, что для наркотического действия морфия нужна какая-то функциональная настройка нервной клетки и изменение морфия в крови.

Мы вскрыли только часть проблемы морфийного действия на нервные клетки головного мозга, что непосредственное действие морфия на нервную клетку приводит ее к возбуждению той или иной интенсивности, но для нас еще не ясно, сам ли морфий или его продукт вызывает торможение нервной клетки. Возможно, что в условиях нормального кровотока создается различная „функциональная напряженность“ нервных клеток головного мозга и циркулирующий в крови морфий возбуждает или тормозит нервные клетки, производя свое действие на фоне качественных молекулярных перемещений в нервной клетке. Мы имеем основания для такого рода допущения, так как состояние возбудимости нервных клеток головного мозга у морфинистов и отношение их нервных клеток к действию морфия дает указания на изменение „функциональной направленности“ нервных клеток и образования новых установок нервной клетки по отношению к раздражителю. Мы считаем необходимым в этом направлении углублять изучение вопроса о возбуждающем и тормозящем действии морфия на нервные клетки, так как понятие о возбуждении и торможении тесно связано с представлением о „функциональной направленности“ нервной клетки.

*Выводы.* 1. Инъекция небольших доз 1% раствора морфия в головной мозг лягушки, рыбы, голубя, петуха и кошки приводит к повышению возбудимости центральной нервной системы этих животных.

2. При инъекции в головной мозг нервные клетки головного мозга вышеуказанных животных приходят в возбуждение от морфия, а не от продукта его окисления.

3. Различие в действии морфия на разных животных нужно искать в видовых особенностях гематоэнцефалического барьера и химизма крови, а также в особенностях „функциональной направленности“ нервных клеток головного мозга у разных животных.

*Литература.* 1) Starkenstein. Handbuch d. exper. Pharmakologie. Bd. 2. S. 877. 1924.—2) Straub W. Цит. по Starkenstein'y.—3) Witkowski. Цит. по Starkenstein'y.—4) Meyer и Gottlieb. Experim. Pharmakologie. 1925.—5—6) Cushny. Руководство по фармакологии. 1930.—7) Смирнов А. И. и Олефиренко П. Д. Каз. м. ж. 1932 № 4.—8) Смирнов А. И. и Олефиренко П. Д. Казан. мед. журн., № 8, 1931.—9) Guigan и Ross. Цит. по Starkenstein'y.—10) Tamura. Цит. по Meyer и Gottlieb.