

81.
ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ВСЕСОЮЗНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

**СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ
ПРИБАЛТИЙСКОГО,
ЛЕНИНГРАДСКОГО И ФИНСКОГО
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ,
ПОСВЯЩЕННОЕ 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА РУДОЛЬФА БУХГЕЙМА**

18 июня 1970 г.

Программа и тезисы докладов

Тарту 1970

~~11~~

1 VA-27429

85.

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ВСЕСОЮЗНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ
ПРИБАЛТИЙСКОГО,
ЛЕНИНГРАДСКОГО И ФИНСКОГО
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ,
ПОСВЯЩЕННОЕ 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА РУДОЛЬФА БУХГЕЙМА

18 июня 1970 г.

Программа и тезисы докладов

Тарту 1970

Глубокоуважаемый

Тартуский государственный университет приглашает Вас принять участие в работе совместного научного заседания Прибалтийского, Ленинградского и Финского фармакологических обществ, которое состоится 18 июня 1970 г. в актовом зале Тартуского государственного университета.

ПРОГРАММА ЗАСЕДАНИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРО- И ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

18 июня 1970 г.
10.00

1. Экспериментальный метод в научных исследованиях на медицинском факультете Тартуского университета в первой половине XIX столетия.

Э. Г. Кяэр-Кингисепп (Тарту) — 10 мин.

2. Изучение строения холинорецептивной мембраны нейронов брюхоногих моллюсков с помощью фармакологических веществ.

М. Я. Михельсон (Ленинград) — 10 мин.

3. Влияние адренергических препаратов на течение и исход острой гипоксии.

Г. П. Полукардас (Вильнюс) — 10 мин.

4. Адреносенсибилизирующее действие апоморфина.

М. А. Витолинь (Рига) — 10 мин.

5. Suxamethonium-induced muscular injury and its predisposing factors.

М. М. Airaksinen (Helsinki) — 10 min.

6. The peripheral nervous control of the tone of the bull retractor penis muscle.

E. Klinge (Helsinki) — 10 min.

7. Effect of substituted phenothiazines and related compounds on the Na^+ K^+ — activated adenosine triphosphatase activity in blood platelets.

L. Ahtee (Helsinki) — 10 min.

8. Experiments with tricyclic antidepressants in rabbits: Analgesic effect and potentiation of the noradrenaline pressor response.

М. J. Mattila (Helsinki) — 10 min.

9. The inhibiting effect of thymoleptic antidepressants on the corticosteroid content of the rat plasma.

A. Pekkarinen (Turku) — 10 min.

Перерыв 15 минут

10. Роль метаболизма триптофана в действии антидепрессантов и антиманиакальных препаратов.

И. П. Лапин (Ленинград) — 10 мин.

11. Роль центрального М-холиноблокирующего и серотонино-сенсibiliзирующего эффектов в транквилизирующем действии антидепрессантов.

Л. Х. Алликметс (Тарту) — 10 мин.

12. Экспериментальное изучение нейрофармакологических особенностей механизмов действия психотропных средств.

М. М. Козловская (Ленинград) — 10 мин.

13. Влияние центральных М- и Н-холинолитиков на отдельные структуры головного мозга при различных способах их введения.

Ю. С. Бородин (Ленинград) — 10 мин.

14. Развитие острой толерантности к барбитилу у кроликов.

Л. Б. Нурманд (Тарту) — 10 мин.

15. О новом подходе к изучению нейротропных средств.

П. П. Денисенко (Ленинград) — 10 мин.

16. Влияние дексаметазона на уровень моноаминов мозга и на активизацию системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников.

В. Е. Рыженков (Ленинград) — 10 мин.

17. О действии препаратов ядов змей (обыкновенная гадюка, гюрза, степная гадюка, среднеазиатская кобра) на процессы свертывания крови.

О. Л. Раявээ (Тарту) — 10 мин.



Профессор Рудольф Бухгейм

1820—1879

Professor Rudolf Buchheim

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТОД В НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ ТАРТУСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ XIX СТОЛЕТИЯ

Э. Г. Кязр-Кингисепп

Кафедра физиологии Тартуского университета

Экспериментальное изучение деятельности живого организма было начато еще в первых десятилетиях XIX столетия. В «Дневнике старого врача» Н. Пирогов пишет: «приехав в Дерпт без всякой подготовки к экспериментальным научным занятиям, я бросился очертя голову экспериментировать» ... Воспитанником профессорского института при Тартуском университете Пирогов уже в 1829 г. получил золотую медаль за экспериментальное исследование явлений при перевязке больших артерий. Из воспитанников профессорского института выдвинулся ряд молодых ученых, поборников экспериментального метода изучения деятельности живого организма. В 1835 г. кафедру физиологии Московского университета занял Алексей Филомафитский — основоположник экспериментальной физиологии в России. Как пишет Х. Коштоянц в «Очерках по истории физиологии в России», «он начал свою деятельность в качестве глашатая всемогущества опытного метода естествознания». С. Куторга занял кафедру физиологии Петербургского университета, А. Загорский в Медико-Хирургической Академии. Они построили свою научно-педагогическую работу на новых экспериментальных основах.

Центром экспериментальных исследований в Тартуском университете стала кафедра физиологии. Прекрасным экспериментатором был А. Фолькман, заведовавший кафедрой с 1837 по 1843 г. Широкий размах получили экспериментальные исследования при Ф. Биддере, который возглавил кафедру анатомии в 1836 г., а с 1843 по 1869 г. заведовал кафедрой физиологии. Биддер обладал большим талантом экспериментатора. Он успешно проводил весьма различные, как острые так и хронические опыты. Подопытными животными служили собаки, кошки, бараны, лошади, птицы, лягушки. Опыты демонстрировались на лекциях, специальные занятия были введены для студентов. Под руководством Биддера выполнено около 80 докторских диссертаций.

Многие из его учеников заняли кафедры физиологии: В. Якубович в Петербурге, Ф. Овсянников в Казани, позднее в Петербурге, А. Вальтер в Киеве, А. Шмидт в Тарту.

В этот период Якубович и Овсянников вместе с И. Сеченовым «олицетворяли физиологию в России» (Коштоянц).

Середина прошлого столетия знаменуется как период большого подъема научно-исследовательской работы на медицинском факультете Тартуского университета. Многим выдающееся положение университета обязано наличию сильной экспериментально-физиологической школы. Благоприятные условия для экспериментальной работы в Тартуском университете в тот период несомненно способствовали развитию здесь экспериментальной фармакологии, основоположником которой стал Р. Бухгейм, развернувший на кафедре фармакологии плодотворную научную деятельность в годы его пребывания в Тарту с 1847 по 1867 г. Применению и распространению физиологических методов исследования в фармакологии большую помощь оказал Ф. Биддер, которому за это в ряде диссертаций выражают искреннюю благодарность.

ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ ХОЛИНОРЕЦЕПТИВНОЙ МЕМБРАНЫ НЕЙРОНОВ БРЮХОНОГИХ МОЛЛЮСКОВ С ПОМОЩЬЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

М. Я. Михельсон, Б. А. Гер, Э. В. Зеймаль

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова

Нейроны брюхоногих моллюсков представляют собой удобный объект для изучения строения холинорецептивной мембраны с помощью химико-фармакологического метода. Использование внутриклеточных микроэлектродов позволяло количественно оценивать действие веществ на холинорецептор по величине вызываемой ими деполяризации.

Холинорецепторы нейронов прудовика и катушки являются никотиночувствительными. Они возбуждаются никотином и никотиниметиками, бутирилхолином, дихолиновыми эфирами пробковой и себаценовой кислот, фениловым эфиром холина, тогда как мускариномиметики (мехолил, метилфурметид, ареколин) слабы или совсем неэффективны. Деполяризующее действие ацетилхолина можно предупредить курареподобными веществами (тубокурарином, флаксидилом, парамионом), в то время как мускаринолитики (атропин, амизил) мало эффективны (Вульфius, Зеймаль, 1967, 1968).

Для изучения взаимного расположения холинорецепторов на мембране нейронов прудовика и катушки исследовано деполяризующее действие бисаммонийных соединений, различающихся

расстоянием между четвертичными атомами азота, а также положением эфирной группы в молекуле. Соединения, в которых четвертичные атомы азота разделены цепочкой из 10 атомов — декаметоний, сукцинилдихолин — оказались слабыми, более чем на порядок слабее ацетилхолина. Соединения, в которых расстояние между четвертичными атомами составляет 14—16 атомов, оказались сильными по деполаризующему действию, нередко в несколько раз сильнее ацетилхолина (в условиях торможения активности холинэстеразы). Эти результаты позволяют предположить, что на мембране нейронов прудовика и катушки, как и на мембране скелетных мышц позвоночных, есть взаимное расположение холинорецепторов по типу «структуры С-16», но нет взаимного расположения холинорецепторов по типу «структуры С-10» (Михельсон и др., 1967).

Из веществ с расстоянием 14—16 атомов между четвертичными азотами (18—20 А) наиболее сильными оказались такие, у которых сложно-эфирная группа расположена на таком же расстоянии от четвертичного атома азота, как и в ацетилхолине — суберилдихолин, себацинилдихолин, препарат ПК-154. В этой группе препаратов наиболее активным был препарат ПК-154, отличающийся от себацинилдихолина наличием фенильного кольца в средней части молекулы. Это позволяет предполагать, что, кроме анионных участков, расположенных на расстоянии 14—16 атомов, и эстерофильных участков, в средней части структуры С-16 есть участок, способный взаимодействовать с плоским фенильным кольцом.

ВЛИЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Г. Полукордас, Д. Лауцювене, П. Гайдялис

Кафедра фармакологии Вильнюсского государственного университета

В литературе имеются немногочисленные данные о влиянии адренергических веществ на течение и исход острой гипоксии у животных. В работах П. И. Лукиенко (1968) изучалось влияние α - и β -адреномиметиков и α -адреноблокаторов на устойчивость животных к острой гипоксии, однако без внимания оставлено влияние β -адреноблокаторов.

Нами исследовалось влияние α -адреномиметика мезатона, β -адреномиметика изадрина, α -адреноблокатора фентоламина и β -адреноблокаторов индерала и бензодиксина и их комбинаций в дозах 1/10, 1/15, 1/20, 1/30 и 1/50 от LD₅₀ на устойчивость мышей и крыс к острой гипоксической гипоксии.

Гипоксия у мышей вызывалась при помещении животных (поодиночке) в закрытый сосуд емкостью 250 мл и путем

«подъема» их в барокамере на разную высоту. Гипоксия у крыс вызывалась перевязкой сонных артерий. Исследуемые вещества вводились подопытным животным за 30 минут до помещения в сосуд, камеру или до перевязки сонных артерий в вышеуказанных дозах. Контрольным животным вводили соответствующее количество растворителя. Показателем эффективности веществ была продолжительность жизни подопытных животных по сравнению с контрольными.

Кроме того, изучалось влияние β -адреноблокаторов на потребление кислорода животными в газометрической камере, на поглощение кислорода кашицей мозга и дыхание митохондрий печени животных в аппарате Варбурга.

Результаты проведенных опытов показали, что мезатон, изадрин и фентоламин понижают устойчивость животных к острой гипоксии и сокращают их жизнь в закрытом сосуде и барокамере на 10—40% (в зависимости от дозы).

β -адреноблокаторы индерал и бензодиксин в дозах 1/15 и 1/20 от LD₅₀ во всех опытах продлевали жизнь животных на 20—60%. Еще активней оказалась комбинация β -адреноблокаторов с мезатоном, которая продлевала жизнь животных на 107—157%.

β -адреноблокаторы уменьшали также потребление животными кислорода в газометрической камере на 25—30%, незначительно понижали поглощение кислорода кашицей мозга в аппарате Варбурга и почти не влияли на дыхание митохондрий печени животных.

АДРЕНОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АПОМОРФИНА

М. А. Витолин, Р. О. Витолин, М. Я. Мелзобс, В. Г. Фрейде

Кафедра фармакологии Рижского медицинского института

Наличие в структуре апоморфина катехолового ядра позволило предположить, что данное соединение может блокировать катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ). В последующем было установлено, что апоморфин действительно обладает такой способностью. Вместе с тем, примененный в достаточно высоких концентрациях (10^{-5} и выше) или дозах (20 мг/кг и больше), апоморфин не проявляет адреносенсибилизирующих свойств, а наоборот, ведет себя как симпатолитический и адренолитический агент.

Настоящая работа посвящена изучению влияния апоморфина на адренергические процессы в условиях, когда его адренонегативное действие еще не проявляется.

В опытах на кошках апоморфин в малых дозах (начиная с 10 мкг/кг) усиливал сокращения мигательной перепонки в ответ

на электрическое раздражение постганглионарных волокон шейного симпатического ствола, а также на введение адреналина. Адреносенсибилизирующее действие апоморфина было значительно менее выраженным у животных с хронически денервированной мигательной перепонкой.

У спинальных кошек апоморфин (20 мкг/кг) потенцировал прессорную реакцию, вызываемую норадреналином и адреналином.

Наблюдалось также усиление прессорного эффекта в ответ на электрическое раздражение чревного и седалищного нервов в условиях, когда надпочечники были выключены из кровообращения. В опытах с острой десимпатизацией сердца потенцирующее влияние апоморфина на прессорное действие норадреналина было выражено в значительно меньшей степени.

Апоморфин в низких концентрациях (10^{-10} — 10^{-8}) усиливал сокращения изолированной селезенки кошки, вызванные воздействием норадреналина ($3 \cdot 10^{-6}$ — $3 \cdot 10^{-8}$).

Предварительное введение апоморфина (50 мкг/кг) белым мышам повышало токсичность фенамина.

Таким образом, апоморфин в низких дозах и концентрациях оказывал адреносенсибилизирующее действие, которое ослабевало в результате денервации изучаемых структур, однако наблюдалось даже в опытах на изолированных органах. Полученные данные позволяют предполагать, что действие апоморфина не ограничивается влиянием только на один механизм элиминации катехоламинов.

SUXAMETHONIUM INDUCED MUSCULAR INJURY AND ITS PREDISPOSING FACTORS

M. M. Airaksinen

Pharmacological Division of the Department of Pharmacy,
University of Helsinki

Muscular pain and stiffness on the day following the use of suxamethonium is a well-known side effect of this depolarizing muscle relaxant. Three years ago we found, as signs of transient muscular injury, myoglobinuria and an increase of creatine phosphokinase (CPK) activity in serum of some ophthalmic patients after repeated suxamethonium administration during halothane anaesthesia (M. M. Airaksinen & T. Tammisto: Clin. Pharmacol. Ther. 1966, 7, 583; T. Tammisto & M. M. Airaksinen. Brit. J. Anaesth. 1966, 38, 510). Others have confirmed this; but with other kinds of material including dental patients (Tammisto & al. Ann. Clin. Res. in press) the incidence of prominent signs of

muscular damage has been lower than in our original group of patients consisting mainly of strabismus cases.

When the patient material was reanalyzed on the type of *strabismus* the highest increases of CPK was found in patients with a «complicated» form of *strabismus*. They had a clearly pathologic CPK increase (>12 I. U./l) in all of the six cases and 4 of them had a positive Hemastix test in the urine as a sign of possible myoglobinuria.

A hypothesis is made that *strabismus*, and perhaps also ptosis which also occurred in some patients in our material, may sometimes be a sign of such a general disturbance in musculature which otherwise manifests only after a muscular overstrain, e. g. repeated suxamethonium induced fasciculations during halothane anaesthesia. A relationship of this syndrome and the suxamethonium induced fatal hyperpyrexia is not yet clear. Both occur often if halothane anaesthesia is used. Halothane increases the fasciculations, but its metabolites, which are cumulated in the body, inhibit the energy production in muscle as well as in liver (Airaksinen & Tammisto, Ann. Med. exp. Fenn. 1968, 46, 242; Rosenberg, P. E. & al., Acta pharmacol. in press), possibly through the inhibition of SH-enzymes (Airaksinen, M. M. & al., Acta pharmacol. in press).

THE PERIPHERAL NERVOUS CONTROL OF THE TONE OF THE BULL RETRACTOR PENIS MUSCLE

Erik Klinge

Department of Pharmacology, University of Helsinki

There is a very dense adrenergic innervation in the bull retractor penis muscle and strips of it suspended in Tyrode solution are vigorously contracted by small doses of noradrenaline or adrenaline. It is probable that the tonic contraction of the smooth muscle is maintained by impulses conducted along adrenergic nerve fibres. It is well known that in most species a relaxation of the muscle, simultaneously with penile erection, can be obtained by electrical stimulation of the pelvic nerves (also called sacral parasympathetic nerves). In all species, so far examined, this *in vivo* relaxation is resistant to such doses of atropine which induce intense blockade of most muscarinic receptors, but it is as well as penile erection inhibited by pharmacological doses of hexamethonium and intensified by physostigmine. On the other hand, it can not be produced by iv injection of even large doses of acetylcholine or beta-drenergic amines or alpha-adrenergic blocking agents.

The bull retractor penis muscle contains considerable amounts of acetylcholine and the nerve fibres running in it exhibit distinct acetylcholinesterase activity. But the isolated muscle is poorly

affected by acetylcholine. Depending on the working conditions, either quite irregular contractions or relaxations occur; but any response requires the presence of high concentrations of acetylcholine. This does not support the view that acetylcholine would relax the muscle by acting as a neurohumoral transmitter substance directly on the muscle cells. The *in vivo* experiments performed with other species suggest, however, a cholinergic mechanism of relaxation. It seems logical to assume that interruption of the continuous discharge of adrenergic nerve impulses constitutes a prerequisite of relaxation. The pelvic nerves may form cholinergic ganglionic or postganglionic inhibitory synapses with the adrenergic nerves concerned. In most mammalian species there is a certain morphological basis for the existence of synapses between those nerves.

Our investigations support the concept that the muscles in the wall of the penile artery are subjected to a similar nervous control as the retractor penis muscle. This is compatible with the coincidence of the contracted and the relaxed state of the penile artery and the retractor penis muscle.

EFFECT OF SUBSTITUTED PHENOTHIAZINES AND RELATED COMPOUNDS ON THE $\text{Na}^+ \text{K}^+$ — ACTIVATED ADENOSINE TRIPHOSPHATASE ACTIVITY IN BLOOD PLATELETS

Liisa Ahtee

Department of pharmacology, University of Helsinki

The substituted phenothiazines and related compounds are well-known for their ability to block the so-called amine pump at the cellular membrane. Heretofore we have already shown that these compounds inhibit the uptake of 5-hydroxytryptamine (5HT) by platelets and in higher concentrations cause a release of 5HT from platelets (Ahtee, Tuomisto, Solatunturi & Paasonen, *Ann. Med. exp. Fenn.* 1968 : 46 : 429—434). The most active 5HT uptake inhibitors were not necessarily the most active 5HT releasers.

If the 5HT transfer through the platelet membrane is an active process, the energy for it could be provided by the $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -activated Mg^{++} -dependent adenosine triphosphatase (ATPase). In fact, it has been shown that ouabain, an inhibitor of this enzyme, inhibits the uptake of 5HT by platelets (Weissbach, Redfield & Titus, *Nature* 1960 : 185 : 99—100).

In the present experiments some phenothiazine derivatives and related compounds were studied for their ability to inhibit the $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase in blood platelets in order to compare this effect with their effect on 5HT uptake and release from platelets.

Platelet membranes were prepared by suspending washed rabbit blood platelets in distilled water and centrifuging the suspension at 20 000 g for 20 min. Thereafter, the pellet was resuspended in an incubation medium containing 140 mM NaCl, 12.5 mM KCl, 1.6 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 0.2 mM cysteine and 10 mM TRIS pH 7.4. After 15 min. preincubation with drugs at 37° C 1.5 mM ATP was added and the incubation was stopped after further 30 min. with icecold trichloroacetic acid. ATPase activity was measured as liberated inorganic phosphorus (Ellory & Keynes, *Nature* 1960 : 221 : 776).

The following table gives the mean $\pm$ SE (n=3—5) activities of platelet membrane ATPase as the per cent of the corresponding controls after treatment with different drug concentrations.

Drug M	5×10^{-5}	1.5×10^{-4}	5×10^{-4}
Chlorpromazine	76 $\pm$ 5	65 $\pm$ 4	45 $\pm$ 2
Monodesmethylchlorpromazine	63 $\pm$ 7	39 $\pm$ 13	32 $\pm$ 3
Chlorpromazine sulphoxide	105 $\pm$ 3	109 $\pm$ 3	110 $\pm$ 6
Promazine	85 $\pm$ 6	74 $\pm$ 6	62 $\pm$ 9
Promethazine	69 $\pm$ 2	57 $\pm$ 7	42 $\pm$ 7
N-hydroxyethylpromethazine	98 $\pm$ 3	89 $\pm$ 1	78 $\pm$ 4
Imipramine	94 $\pm$ 5	74 $\pm$ 12	70 $\pm$ 11
Desipramine	98 $\pm$ 3	85 $\pm$ 5	73 $\pm$ 6

These preliminary results suggest that the inhibition of platelet ATPase by these drugs may be connected with their effects on the platelet 5HT transfer. Chlorpromazine sulphoxide does not inhibit 5HT uptake or membrane ATPase and the rest of the studied drugs except N-hydroxyethylpromethazine are active inhibitors of both processes. We have shown earlier that N-hydroxyethylpromethazine as a quaternary compound does not accumulate in the platelets (Ahtee & Paasonen, *J. Pharm. Pharmacol.* 1966 : 18 : 126—128) and this is a reasonable explanation for its inactivity in 5HT transfer.

Further studies are in progress about the effects of phenothiazines on red cell and platelet membranes.

EXPERIMENTS WITH TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS IN RABBITS: ANALGESIC EFFECT AND POTENTIATION OF THE NORADRENALINE PRESSOR RESPONSE

M. J. Mattila and Laila Saarnivaara

Department of Pharmacology, University of Helsinki

Earlier results from this laboratory have shown that some tricyclic antidepressants are analgesic and increase the morphine analgesia in rabbits (Saarnivaara, L.: *Ann. Med. exp. Fenn.* 1969 : 47 : 180—190). In the present study we compared a number

of tricyclic antidepressants in their effect on the rabbit's toothache; to investigate the mechanism of their analgesic effect the same drugs were compared in their effect on the pressor responses to exogenous noradrenaline (NA). This seemed interesting since it is known that some tricyclic antidepressants may preferentially block the reuptake of either NA or 5-Hydroxytryptamine (5HT) into central monoaminergic neurons (Andén, N.-E.: *Ann. Med. exp. Fenn.* 1968: **46**: 361—366). Electrical stimuli (20 Hz, 1msec for 2 sec) were given through spring electrodes to the upper incisor of the rabbit. Licking and chewing movements appeared in response to pain, and an increase in the stimulus voltage necessary to provoke the pain response indicated analgesia. Increasing doses of antidepressants were injected iv until analgesia was obtained or toxic effects appeared. The pressor responses to injected NA were recorded by pressure transducer and Grass Polygraph in conscious rabbits chronically catheterized into the femoral artery and vein. The catheters were held open by continuous infusion of heparinized saline. Most antidepressants studied induced analgesia inferior to that measured after 5 mg/kg of morphine. In doses which were not toxic the decreasing order of analgesic efficacy was as follows: doxepine, amitriptyline, protriptyline, nortriptyline and desipramine, imipramine and trimipramine, dibenzepine and opipramol. Iprindole was without effect. Of these drugs, amitriptyline, dibenzepine, trimipramine and doxepine clearly enhanced the morphine analgesia, protriptyline was less effective, opipramol and nortriptyline were without effect, and iprindole reduced the morphine analgesia. Pretreatment of rabbits with lithium (2 mEq/kg for 6 days) abolished the protriptyline-induced analgesia whereas the morphine analgesia remained unaltered.

Protriptyline and desipramine proved most effective in enhancing and prolonging the pressor responses to NA. Nortriptyline, imipramine and dibenzepine were less effective, and amitriptyline, trimipramine, doxepine, opipramol and imipramine-N-oxide were without effect. The most striking discrepancy was with doxepine and amitriptyline which greatly enhanced the morphine analgesia but not the NA pressor responses. Even though morphine analgesia probably is involved with central adrenergic mechanisms, inhibition of the NA uptake by tricyclic antidepressants bears no definite correlation to their analgesic effect.

THE INHIBITING EFFECT OF THYMOLEPTIC ANTIDEPRESSANTS ON THE NEUROGENIC INCREASE OF THE CORTICOSTEROID CONTENT OF THE RAT PLASMA

A. Pekkarinen

Department of Pharmacology, Turku University

The basal level of the corticosteroid content of the rat plasma in a quiet room, $13.6 \pm 0.7 \mu\text{g}\%$ increased very significantly in 15 mins in the dog room to $46.9 \pm 0.8 \mu\text{g}\%$ (109 rats) and in 60 mins to $43.3 \pm 0.7 \mu\text{g}\%$ (143 rats). (I). This neurogenic increase of the corticosteroid content was often highly significantly inhibited by thymoleptics (10, 20 mg/kg). With an 20 mg/kg dose the corticosteroid content was smaller in the dog room in the protriptyline and amitriptyline groups (15.9 ± 1.1 and $16.1 \pm 2.5 \mu\text{g}\%$) as well as in the trimipramine, desipramine and Iprindol^R groups 17.7 ± 1.4 , 19.2 ± 2.1 and $20.3 \pm 1.9 \mu\text{g}\%$ resp. in 60 mins and often less than one half from the dog room is without these drugs. With this dose the corticosteroid content in the dog room was in the nortriptyline and dibenzepine groups 24.1 ± 3.3 and $23.7 \pm 1.5 \mu\text{g}\%$ resp. (II). With a smaller dose (10 mg/kg) of thymoleptics the corticosteroid content was very significantly reduced in all groups (protriptyline to $15.9 \pm 1.1 \mu\text{g}\%$, Iprindol^R $17.2 \pm 1.8 \mu\text{g}\%$, trimipramine $20.2 \pm 1.7 \mu\text{g}\%$, imipramine $21.0 \pm 1.9 \mu\text{g}\%$, amitriptyline $21.0 \pm 2.1 \mu\text{g}\%$, desipramine $25.7 \pm 1.4 \mu\text{g}\%$, nortriptyline $28.4 \pm 2.4 \mu\text{g}\%$ and doxepine groups $33.9 \pm 2.2 \mu\text{g}\%$). (III) The corticosteroid content was very significantly reduced by all 9 thymoleptics, (10 mg/kg) already in 15 mins in the dog room: in the protriptyline ($26.3 \pm 1.4 \mu\text{g}\%$), amitriptyline ($26.6 \pm 2.3 \mu\text{g}\%$), trimipramine ($31.1 \pm 1.5 \mu\text{g}\%$), desipramine ($25.8 \pm 1.6 \mu\text{g}\%$), nortriptyline ($27.2 \pm 1.3 \mu\text{g}\%$), dibenzepine ($30.4 \pm 1.7 \mu\text{g}\%$) and doxepine groups ($32.8 \pm 2.0 \mu\text{g}\%$). This inhibition of neurogenic increase of the corticosteroid content seems to be somewhat specific for thymoleptics.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЗМА ТРИПТОФАНА В ДЕЙСТВИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И АНТИМАНИАКАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

И. П. Лапин

Лаборатория психофармакологии Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева

В исследованиях биохимических механизмов аффективных расстройств и действия психотропных лекарств до настоящего времени основное внимание уделяли обмену норадреналина. Анализ накопившейся по этому вопросу информации позволил пред-

положить (И. П. Лапин, Г. Ф. Оксенкруг), что снижение адренергических процессов при депрессии и их усиление под действием антидепрессантов связаны с изменением моторики и психического тонуса, в то время как изменения настроения определяются главным образом сдвигами в серотонинергических процессах. В соответствии с этим предположением исследовано влияние антидепрессантов и антиманиакальных препаратов на метаболизм триптофана как предшественника серотонина и на эффекты самого триптофана, известного своей антидепрессивной активностью в клинике, и его метаболитов.

С увеличением дозы триптофана от 150 до 1000 мг/кг повышение концентрации серотонина в мозгу мышей не только не возрастало, но даже уменьшалось, что коррелировало с нарастающей активацией триптофан-пирролазы (ТП) печени (Г. Ф. Оксенкруг, М. Л. Самсонова). Объяснение следует искать, вероятно, в «утечке» вводимого триптофана с серотонинового пути на кинурениновый. Установлено, что ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), которые тормозили ТП (фенелзин, ниазмид, паргиллин), увеличивали прирост концентрации серотонина в мозгу мышей после введения триптофана до 340—420% нормального уровня и вызывали феномен встряхивания головы, а ингибитор МАО ипрониазид не тормозил ТП и не поднимал уровень серотонина до 300% нормы — величины, необходимой для появления встряхиваний головы. Интересно, что комбинация триптофана именно с ипрониазидом оказалась неэффективной в лечении депрессий.

Неизвестна роль следующих метаболитов триптофана: кинуренина, 3-оксикинуренина, 3-оксиантраниловой кислоты и никотиновой кислоты. Установлено, что все эти метаболиты в дозах 2—200 нг снижают кровяное давление наркотизированной крысы и уменьшают депрессорный эффект серотонина. Имипрамин и амитриптилин, спустя 1 час после их внутривенного введения, уменьшали депрессорные эффекты кинуренина и его метаболитов. Центральные эффекты вводимого извне кинуренина выявить не удалось. Исключение составляют уменьшение кинуренином вызванных триптофаном встряхиваний головы у крыс и мышей и токсичности 5-окситриптофана (5-ОТФ).

Имипрамин, деметилимипрамин и амитриптилин повышали концентрацию серотонина в мозгу крыс (Г. Ф. Оксенкруг). Все испытанные трициклические антидепрессанты, но не нейролептики, усиливали седативный эффект резерпина на лягушке (С. В. Осипова, Г. Ф. Оксенкруг, Н. В. Ускова), в чем проявлялось их серотониносенсибилизирующее действие, наблюдавшееся при повышении уровня серотонина в мозгу не меньше чем на 300%.

Литий, избирательно тормозящий центральное серотонинерги-

ческое возбуждение, вызванное триптофаном и 5-ОТФ (И. П. Киселева), уменьшал прирост уровня серотонина в мозгу после нагрузки 5-ОТФ, не влияя на проникновение 5-ОТФ в мозг и на активность 5-ОТФ-декарбоксилазы (Г. Ф. Оксенбург), что может свидетельствовать об активации литием процессов катаболизма серотонина.

Полученные данные могут быть объединены схемой, показывающей, что для антидепрессантов-тимолептиков характерно усиление центральных серотонинергических процессов, а для антиманиакальных препаратов — ослабление этих процессов.

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОГО М-ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩЕГО И СЕРТОНИНО-СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТОВ В ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Л. Х. Алликметс

Центральная медицинская научно-исследовательская лаборатория
Тартуского государственного университета

Нашими экспериментами по химической стимуляции мозга (Алликметс и сотр., 1967, 1968, 1969), а также последними работами других исследователей (Варчеги и сотр., 1967, 1969; Бакстер, 1968, 1969; Буров, Курочкин, 1969) было показано, что из разных медиаторных и биологически активных веществ, введенных в лимбические структуры и эффекторные центры эмоции гипоталамуса или среднего мозга, только ацетилхолин и холиномиметики (карбохолин), а не биогенные амины (серотонин, норадреналин, дофамин), вызывали поведенческие реакции агрессивно-оборонительного характера. Основной целью настоящей работы, выполненной совместно с В. А. Вахингом и Л. С. Мехилане в опытах на кошках, было выяснение химической чувствительности к психотропным веществам структур мозга, электрическое и холинергическое раздражение которых вызывает эмоциональные реакции отрицательного характера (агрессивно-оборонительное поведение). Было выяснено, что по отношению к «холинергической агрессии», вызванной микроинъекцией ацетилхолина в миндалину, септальную и гипоталамические области, из психотропных соединений наиболее выраженный транквилизирующий эффект оказывали антидепрессанты имипрамин, амитриптилин, хлорпротиксен и левомепромазин. Действие М-холиноблокатора амилиза, промазина и хлорпромазина было слабее антидепрессантов. Специфические нейролептики галоперидол и трифлуоперазин, а также центральные Н-холиноблокаторы не оказывали действия на продолжительность агрессивно-оборонительной реакции, вызванной ацетилхолином из гипоталамуса или

центрального серого вещества. Учитывая данные, что специфический угнетающий эффект имипрамина и амитриптилина по отношению к холинергической агрессии сильнее подобного действия амизила, можно допустить предположение, что в транквилизирующем действии антидепрессантов важным является не только М-холиноблокирующий, но и серотониносенсибилизирующий эффект. Именно антидепрессанты имипрамин, амитриптилин и левомепромазин, а не М- и Н-холиноблокаторы или нейролептики, обладают параллельно с холиноблокирующим также центральным серотонинопотенцирующим эффектом. Потенцирование центрального действия серотонина трициклическими антидепрессантами наблюдается не только на уровне миндалины, но даже в большей степени в гипоталамусе и септальной области (Вахинг, Алликметс, 1968, 1970). При лечении психической депрессии необходимо воздействовать на оба этих процесса — стимулировать серотонинергические и тормозить холинергические.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

М. М. Козловская, Э. Э. Звартау

Кафедра фармакологии I Ленинградского медицинского института
им. акад. И. П. Павлова

В хронических опытах у кроликов и кошек посредством стимуляции гипоталамуса и септальной области вызывались модели патологических состояний ЦНС (гиперэмоциональность, агрессивность, депрессия, кататония). Оценивалось действие психотропных средств на поведенческие, моторные и вегетативные компоненты реакций. Методом сочетанного раздражения палеокортикальных и диэнцефалических структур изучалось влияние психотропных средств на интрацентральные отношения. У тех же животных в острых опытах определялись: а) у ненаркотизированных кроликов — влияние психотропных средств на сдвиги в сердечно-сосудистой системе, дыхания и мышечном тонусе, сопутствующие определенным типам поведенческих реакций; б) у обездвиженных кошек — сдвиги в содержании кортикостероидов плазмы, уровня серотонина и адреналиноподобных веществ в крови и ликворе, возникающие при стимуляции диэнцефалических субстратов.

Обнаружена корреляция между типом поведенческой реакции и изменением содержания в крови кортикостероидов и серотонина. При агрессивно-оборонительных реакциях наблюдалось значительное увеличение в крови стероидов надпочечника, чего не отмечалось при моторных и поисковой реакциях. Наибольший

выброс серотонина в ликвор и максимальное его увеличение в оттекающей от мозга крови соответствовали реакциям типа «истинная ярость» с направленной агрессивностью.

Транквилизаторы (амизил, метамизил, аминазин, галоперидол) вызывают диссоциацию сомато-вегетативного и эмоционального комплексов поведенческих реакций. Угнетение гиперэмоциональности, агрессивности развивается в дозах, облегчающих сомато-вегетативные проявления, что свидетельствует о растормаживании диэнцефалических субстратов выражения эмоций и может быть связано с изменением модулирующих влияний некоторых лимбических структур. Антидепрессивные свойства отдельных психотропных средств обусловлены их влиянием на различные структуры мозга. Имипрамин облегчал реакции, связанные с раздражением заднего гипоталамуса, препятствовал развитию септальной реакции угнетения и депрессии и полностью устранял тормозные модулирующие септо-гипоталамические воздействия. Фенамин, облегчая эффекты стимуляции гипоталамуса, не влиял на возбудимость септальных структур и не устранял септо-гипоталамические тормозные влияния. Кофеин, полностью устраняя интрацентральные септо-гипоталамические взаимодействия, лишь в очень больших дозах подавлял эффекты стимуляции перегородки и не изменял возбудимость гипоталамуса. Скополамин в больших дозах препятствовал развитию эффектов стимуляции перегородки, но не угнетал моторно-вегетативных компонентов гипоталамической реакции.

Полученные данные обсуждаются в плане особенностей нейрорхимической организации палеокортикальных и диэнцефалических регулирующих влияний. Предлагается схема возможной ориентации действия изученных психотропных средств на различные морфо-функциональные системы мозга.

ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ М- И Н-ХОЛИНОЛИТИКОВ НА ОТДЕЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ИХ ВВЕДЕНИЯ

Ю. С. Бородкин, Н. А. Лосев, В. А. Крауз

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР

Работа была выполнена на кроликах в условиях острого и хронического эксперимента с имплантированными в отдельные образования головного мозга электродами и химиотродами. Применяя различные способы введения (системное, внутрижелудочковое и прямые микроинъекции) центральных холинолитических средств, мы установили следующие закономерности.

Эффект центральных М-холинолитиков (атропин, скополамин, метамизил, глипин) при микроинъекции их в различные

структуры головного мозга резко отличается от действия этих соединений на возбудимость структур мозга при системном и внутрижелудочковом введении их. В частности, при внутривенной инъекции центральных М-холинолитиков в соответствующих дозах они возбуждают гиппокамп, при внутрижелудочковом введении они на него не действуют, а при прямой микроинъекции в первые часы после имплантации химиотрода оказывают блокирующий эффект. Конечный эффект центральных М-холинолитиков на целом головном мозге, вероятно, зависит от проницаемости гистогематических барьеров каждой отдельно взятой структуры головного мозга и интрацентральных отношений между ними.

С другой стороны, конечный эффект центральных Н-холинолитиков (ганглерон, педифен, β -этилдифацил, β -метилдифацил) формируется в основном за счет их прямого влияния на образование головного мозга, ибо независимо от способа введения их в большинстве случаев отмечался равнозначный эффект.

РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К БАРБАМИЛУ У КРОЛИКОВ

Л. Б. Нурманд, И. Ю. Лайдна и С. М. Юриссон

Кафедра фармакологии и кафедра физиологии
Тартуского государственного университета

Многие авторы (Броди и соавторы, Данди и соавторы, Бранд и соавторы, Бриллмайер и Лёнкекен и др.) отмечают, что концентрация барбитурата в крови в момент пробуждения из наркоза тем выше, чем больше была примененная доза препарата. Этот феномен описывается как острая толерантность.

Задачей настоящей работы являлось определение развития острой толерантности к барбитамилу. Опыты проведены на кроликах в двух сериях — при однократном и при длительном введении барбитамила. Определялись глубина угнетения рефлексов положения (схема Шена), угнетения объема дыхания и содержание барбитамила в крови по модифицированной методике Гольдбаум. Однократно вводились дозы 18, 30 и 70 мг/кг внутривенно, длительно инфундировали барбитамил со скоростями 20—40 мг/кг в час в течение 2—3 часов.

При однократном введении глубина и продолжительность действия, а также уровень барбитамила в крови зависят от дозы. Величина примененной дозы определяет концентрацию барбитамила, при которой происходит восстановление рефлексов положения и объема дыхания. При большой дозе пробуждение наступает при почти вдвое большей концентрации, чем при малой дозе. Отмечается также, что острая толерантность по отношению

к угнетению дыхания развивается быстрее, чем к рефлексам положения.

Полученные результаты указывают на то, что пробуждение из барбитурового наркоза, особенно при больших дозах, наступает не из-за элиминации препарата, а ввиду развития острой толерантности.

Острая толерантность развивается также при длительном внутривенном введении препаратов. Вначале угнетенное дыхание начинает примерно через час непрерывного инфundирования постепенно улучшаться, хотя содержание барбитуров в крови за это время нарастает или остается неизменным.

Из полученных результатов следует, что у кроликов развивается к барбитуру острая толерантность, причем влияют как начальная доза, так и продолжительность воздействия.

О НОВОМ ПОДХОДЕ К ИЗУЧЕНИЮ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

П. П. Денисенко

Кафедра фармакологии с общей токсикологией
Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института

Медицинская кибернетика рассматривает организм человека как самоорганизующуюся и саморегулирующуюся систему. Основной задачей теоретического направления медицинской кибернетики является изучение процессов управления (регулирования) в здоровом и больном организме человека, находящемся в сложном взаимодействии со средой. Фармакология как наука об управлении жизнедеятельностью организма человека с помощью фармакологических (химических) средств призвана решать вопросы теоретического и практического направления медицинской кибернетики. Однако обширный фактический материал по различным разделам фармакологии практически не может быть использован для «управления жизнедеятельностью организма человека», ибо в большинстве случаев в распоряжении практического врача имеется информация только о том, как и с помощью какого лекарственного средства (возмущающего фактора) вызвать определенные сдвиги в организме, то есть обеспечить отклонение от исходного состояния нужного знака, степени и продолжительности.

Несмотря на то, что в области нейрофармакологии накоплен огромный фактический материал, именно эта часть теоретического материала менее всего отвечает запросам медицинской кибернетики, ибо содержит крайне мало полезной информации о способах воздействия на обратную афферентацию, о способах вмешательства нейротропными агентами в регуляторные про-

цессы на различных уровнях «структуры управления» и в различные регулирующие системы организма.

Как известно, Н. М. Амосов выделил химический, эндокринный, нервно-вегетативный и нервно-соматический типы регулирующих систем организма. Взаимодействие регулирующих систем происходит по определенным программам. Поскольку большинство фармакологических исследований проводится на здоровых животных, то практически лекарственный агент чаще выступает в качестве необычного внешнего воздействия (возмущающего фактора), нарушающего нормальную программу взаимодействия физиологических программ. Крайне мало проводится исследований, посвященных изучению воздействия нейротропных лекарственных веществ на прогрессивные и восстановительные компоненты программы болезни.

Прикладное направление фармакологии, как и медицинской кибернетики, непосредственно связано с решением основной задачи медицины — переводом больного человека из патологического состояния в практически здоровое, то есть переводом организма на новый уровень регулирования. Частная задача — временное изменение регуляторных процессов, например введение в состояние наркоза.

Задачи изучения нейрофармакологических средств должны включать следующий круг вопросов: 1) разработка теории и создание программы комплексного исследования влияния препаратов на функции организма; 2) обоснование значимости отдельных методов исследования; 3) выработка оптимального плана изучения отдельных препаратов и групп веществ; 4) обоснование требований к аппаратуре анализа и контроля.

Решение поставленных задач позволит 1) исключить избыточную (недостаточную) информацию о фармакодинамике отдельных веществ; 2) избежать неоправданных исследований; 3) проводить активный поиск необходимой информации и в значительной степени обьективизировать получаемую информацию о действии веществ; 4) существенно сократить время изучения новых лекарственных средств.

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА УРОВЕНЬ МОНОАМИНОВ МОЗГА И НА АКТИВИЗАЦИЮ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

В. Е. Рыженков

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР

Рядом авторов высказывается мнение о наличии связи между содержанием норадреналина и серотонина в мозгу и степенью активизации системы гипофиз-кора надпочечников при действии раздражителей (Вестерман и др., 1961; И. А. Эскин, 1964, 1966; Г. Л. Шрейберг, 1966; В. Г. Шаляпина, 1967; Е. В. Науменко, 1968 и др.).

В настоящей работе изучались содержание норадреналина и серотонина в мозгу крыс и активизация системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников под влиянием некоторых раздражителей (иммобилизация и электризация крыс, болевое раздражение, вызываемое инъекциями формалина), а также под влиянием нейротропного средства этимизола. Опыты проведены на животных, получавших и не получавших перед указанными воздействиями дексаметазон (синтетический аналог гидрокортизона, обладающий наиболее сильным ингибирующим действием на гипоталамические центры регуляции секреции АКТГ).

Проведенные опыты показали следующее.

Через 0,5 часа после электризации иммобилизованных крыс, инъекций формалина (0,15 мл 10% раствора п/к) или введения этимизола (10 мг/кг) наблюдается примерно 3-кратное увеличение концентрации 11-оксикортикостероидов в крови. В то же время уровень норадреналина в мозгу крыс существенно не изменяется при инъекциях формалина или этимизола и снижается (примерно на 30%) под влиянием электризации иммобилизованных животных. Уровень серотонина не претерпевал существенных изменений во всех опытах.

Введение дексаметазона (0,6 мг/кг) за 2 часа до изученных воздействий полностью предотвращало активацию коры надпочечников на введение формалина, частично уменьшало ее при электризации и иммобилизации и незначительно уменьшало в ответ на введение этимизола. При этом дексаметазон препятствовал снижению уровня норадреналина в мозгу крыс в ответ на электризацию и иммобилизацию.

О ДЕЙСТВИИ ПРЕПАРАТОВ ЯДОВ ЗМЕЙ (ОБЫКНОВЕННАЯ ГАДЮКА, ГЮРЗА, СТЕПНАЯ ГАДЮКА, СРЕДНЕАЗИАТСКАЯ КОБРА) НА ПРОЦЕССЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

О. Раявээ, Х. Курвитс

Кафедра фармакологии Тартуского государственного университета

Змеиные яды и препараты змеиных ядов оказывают активное действие на процессы свертывания крови (А. С. Мелик-Карамян, 1947; З. С. Баркаган, 1961, 1966; О. Раявээ, 1961, 1963, 1968 и др.). При этом часть ядов содержит преимущественно коагулирующие факторы (випериды), другие — антикоагулирующие факторы (яды элапидов). Изготовление препаратов ядов змей может изменять фармакологические эффекты ядов и количественно, и качественно.

Изучено действие препаратов змеиных ядов: випраксин (из яда обыкновенной гадюки), лебексин (из яда гюрзы), препарат из яда степной гадюки, наяксин (из яда среднеазиатской кобры) и лиофилизированный токсин среднеазиатской кобры. Препараты изготовлены Таллинским химфармзаводом. Параллельно проведены опыты с соответствующими сухими токсинами (яды растворяли в 0,9%-ном растворе хлорида натрия). Опыты проводились на взрослых кроликах. Изучено время свертывания цельной крови (по С. Ц. Базарону), время рекальцификации (по Хауэллу), протромбиновое время (по Куику) и тест толерантности к гепарину (по Марбету) в острых опытах. Вещества вводили внутривенно.

Выяснено, что випраксин, лебексин и препарат из яда степной гадюки, как и соответствующие токсины, способствуют процессам свертывания крови. Наяксин и препарат лиофилизированного токсина среднеазиатской кобры оказывают некоторое антикоагулирующее действие, в то время как раствор сухого яда среднеазиатской кобры в тех же дозах оказывает значительно более сильный антикоагулирующий эффект.

Совместное заседание Прибалтийского, Ленин-
градского и Финского фармакологических обществ,
посвященное 150-летию со дня рождения
профессора Рудольфа Бухгейма
ПРОГРАММА И ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
На русском и английском языках
Тартуский государственный университет ЭССР,
г. Тарту, ул. Юликооли 18

Ответственный редактор Г. Я. Кингисепп
Корректор Ю. Сарв

Сдано в набор 7/IV 1970 г. Подписано к печати
17/IV 1970 г. 60×90¹/₁₆. Печ. листов 1,75. Тираж 500
экз. МВ-03848. Заказ № 2110. Типография им. Ханса
Хейдеманна, ЭССР, г. Тарту, ул. Юликооли, 17/19.

III

Бесплатно

Бесплатно

V
1A - 27429
~~1A~~

TÜ RAAMATUKOGU



1 0300 00886340 1