

*Из кафедры фармакологии*

*И. о. зав. каф. кандидат вет. наук доц. Е. В. ПЕТРОВА*

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗ КАРБОХОЛИНА ДЛЯ ЛОШАДЕЙ И СОБАК И ИСПЫТАНИЕ ЕГО ТОКСИЧНОСТИ НА СОБАКАХ \***

ДОЦ. Е. В. ПЕТРОВА

В терапии желудочно-кишечных заболеваний сельскохозяйственных животных нередко пользуются фармакологическими препаратами, которые действуют возбуждающим образом на парасимпатическую нервную систему, чем достигается основная цель лечебного вмешательства—усиление перистальтики и более быстрое продвижение пищевых масс в кишечнике.

Препаратами, применяемыми в ветеринарии для указанных целей, являются: ареколин, пилокарпин, физостигмин и другие. Ареколин и пилокарпин полученные синтетически являются пока дорогостоящими. Кроме того, эти вещества, имея ряд положительных свойств, создавших им большую популярность в ветеринарии и медицине, обладают и отрицательными качествами, они способны оказывать токсическое действие на сердце (ареколин). Указанные обстоятельства явились поводом к изысканию новых препаратов с меньшими токсическими свойствами, но с таким же активным влиянием на желудочно-кишечный тракт.

Результатом настойчивых изысканий советских исследователей в этом направлении явился синтез нового препарата—Карбохолина, полученного Н. И. Х. Ф. И. в 1937 году. По своей химической природе карбохолин является производным холина. Это белый кристаллический порошок, без запаха и вкуса, легко растворимый в воде.

В нашей отечественной литературе имеется недостаточное число работ по карбохолину, как экспериментального (Петрова, Некрасова) так и клинического характера (Л. М. Преображенский, П. С. Ионов) и в них мы не нашли указаний о точной величине терапевтических доз для сельскохозяйственных животных. Так, проф. Л. М. Преображенский рекомендует дозу для лошади 0,016 мг на кг живого веса. П. С. Ионов считает терапевтической дозой карбохолина 4—7 мг раствора 1:5000 (0,0025 мг на кг живого веса) и 1—2 мл раствора 1:1000 (0,005 мг на кг живого веса).

После того как наша работа была закончена и доложена на конференции фармакологов, появилась работа проф. Семушкина, где он

---

\* Доложено на конференции физиологов, фармакологов, биохимиков зооветеринарных институтов СССР 5 II-1948 года, в Москве,

применял карбохолин для лечения секреторных и моторных расстройств желудка у лошади в дозе 0,001—0,002 в концентрации 1:2000.

Рекомендация карбохолина для клиники должна сопровождаться данными о его дозировке. С целью определения терапевтических доз его для лошадей и собак и была проведена настоящая работа на 8 здоровых лошадях в 1943 году и 14-ти собаках в 1947 году.

### ИСПЫТАНИЕ КАРБОХОЛИНА НА ЛОШАДЯХ

Опыты проводились на 8 здоровых лошадях средней упитанности, живой вес которых в среднем был 350—400 кг. Карбохолин вводился подкожно, в области шеи в 0,1 проц. концентрации в количестве от 2 мл до 10 мл. Всего проведено 58 подкожных инъекций в различной дозировке.

Повторные введения производились через 1—3 дня, при этом перед каждым введением карбохолина лошадь подвергалась двукратному клиническому обследованию (пульс, дыхание, температура), за 1 час до введения и непосредственно перед инъекцией карбохолина.

Обобщая все опыты можно сделать выводы:

1. На дозу 2 мл—0,1 проц. раствора карбохолина (0,0057 мг на кг живого веса лошади реагировали следующим образом: через 5—10 минут наблюдалось повышенное выделение слюны, усиление перистальтики. У трёх лошадей из семи через 20—30 минут произошла нормальная дефекация. Пульс и дыхание без изменений.

2. Доза 4 мл—0,1 проц. р-ра карбохолина (0,011 мг на кг живого веса вызвала обильное отделение слюны, через 5—10 минут сильное усиление перистальтики, отхождение газов, дефекацию жидкими каловыми массами, кратковременное учащение пульса (на 5—8 уд.) и дыхания. Через 15—20 минут происходило мочеиспускание (у 6 лошадей из 8. Усиление перистальтики продолжалось от 1,5 до 2 часов, а через 2—2½ часа лошадь имела нормальный вид, усиленный аппетит и жажду.

3. Доза 6 мл—0,1 проц. р-ра (0,017 мг на кг живого веса) вызвала отделение слюны более сильное нежели при дозе 4 мл—0,1 проц. р-ра. Быстро появлявшаяся сильная перистальтика была слышна на расстоянии, происходила также частая дефекация, отхождение газов и мочеиспускание. Первое время после введения карбохолина лошадь стояла с опущенной головой, но это угнетение быстро исчезало. Наблюдалось также кратковременное учащение пульса и дыхания, у 2-х лошадей это учащение через 20 минут сменялось незначительным замедлением пульса (на 3 уд.).

4. Карбохолин в дозе 10 мл—0,1 проц. р-ра (0,029 мг/кг) вызывал симптомы колик сильную саливацию и бурную перистальтику кишечника, частую дефекацию жидкими каловыми массами. Лошадь стояла с опущенной головой, ложилась, снова вставала, оглядываясь на живот, некоторые били копытами передних ног. Дыхание и пульс учащались, но вскоре (через 10—15 мин) наблюдалось незначительное замедление пульса. Резкая перистальтика с сильным поносом продолжалась 2—2½ часа, при этом лошадь отказывалась от корма. Через 3—4 часа перистальтика приходила к норме, появлялась жажда. У 2-х лошадей понос продолжался до другого дня. Повидимому эта доза для средней лошади является предельной и вызывает начальные явления интоксикации.

Трёх лошадям через 20 минут после введения карбохолина, в момент сильного угнетения общего состояния от большой дозы (10 мл—

0,1 проц. раствора) вводили под кожу 3—5 мл 1 проц. раствора сернокислого атропина и через несколько минут, угнетение животного и все явления колики постепенно исчезали, тогда как контрольные лошади, которым сернокислый атропин не вводился вначале беспокоились, а затем длительное время были угнетены, отказывались от корма проявляя вышеописанную резкую клинику действия большой дозы карбохолина.

С целью выяснения действия повторных инъекций терапевтических доз карбохолина были поставлены опыты на 3-х лошадях, которым препарат вводился двукратно в дозе 2—4 мл—0,1 проц. раствором под кожу в течение 3-х дней. Второе введение производилось через 3—4 часа после прекращения реакции на первое введение, при этом никаких нежелательных явлений не наблюдалось, все описанные симптомы повторялись снова, но дефекация второй раз происходила более жидкими каловыми массами.

Измерение температуры у подопытных лошадей через 1 час после введения терапевтической дозы карбохолина показало незначительное понижение на 0,1—0,3 градуса.

Из изложенного возможно сделать заключение, что карбохолин в дозе от 2 мл—до 6 мл 0,1 проц. раствора (от 0,005 мг до 0,017 мг на кг живого веса) для лошади может являться хорошим слабительным средством и в этой дозе не вызывает никаких видимых побочных, нежелательных явлений.

#### **УСТАНОВЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ КАРБОХОЛИНА ДЛЯ СОБАКИ**

Опыты ставились на 14 здоровых собаках, средней упитанности. За 3 дня до опыта у каждой собаки ежедневно исследовались пульс, дыхание и температура. Всего произведено 72 подкожных инъекции карбохолина. Ниже приводится сводная таблица по одному из опытов на собаке, где отражаются изменения пульса, дыхания, т-ры под влиянием различных доз карбохолина.

Кроме указанных в таблице изменений пульса, дыхания и т-ры у собаки наблюдалась следующая клиника.

1. Доза карбохолина 0,005 мг-кг живого веса у собаки вызывала только саливацию и через 8 минут небольшое усиление перистальтики. Доза 0,01 мг-кг живого веса оказывала более сильное действие на перистальтику и саливацию, через 8 минут произошел акт рвоты, а через 10 минут дефекация и мочеиспускание. Усиленная перистальтика наблюдалась в течение 1,5 часов, за это время произошла 3 раза дефекация и только через 2 часа собака успокоилась, имела бодрый вид, много пила.

2. Карбохолин в дозе 0,026 мг-кг живого веса через 5 минут вызвал очень сильную саливацию, через 6 минут рвоту, мочеиспускание и сильное послабление. После введения этой дозы через 10—15 минут перистальтика была слышна на расстоянии, произошла несколько раз дефекация жидкими каловыми массами. Через 35 минут пульс и дыхание пришли к норме, а усиленная перистальтика продолжалась в течение 1 ч. 45 мин. Через 2 ч. 20 мин. собака имела повышенный аппетит, жажду и нормальный вид.

3. Карбохолин в дозе 0,032 мг-кг живого веса через 5 минут вызвал рвоту, которая произошла несколько раз. Очень сильное длительное слабительное действие, опорожнение кишечника продолжалось 2½ часа. Сильная перистальтика сопровождалась тенезмами. Пульс

Таблица № 1. Изменение пульса, дыхания и температуры у собаки под влиянием различных доз карбохолина

| Дата       | Количество введенной 0,01 проц. р-ра карбохолина | Доза карбохолина в мг на кг живого веса | Время исследования Через ск. мин. после введения карбохолина | В 1 минуту |         | Температура |
|------------|--|---|--|------------|---------|-------------|
|            |  |   |  | Пульс      | Дыхание |             |
| 15 VII     | Введен. 1 мл п к                                 | В норме                                 |  | 93         | 20      | 38,8°       |
|            |  | (0,005 мг на кг)                        | Через 6 м.   | 120        | 24      | —           |
|            |  |   | " 12 "   | 110        | 26      | —           |
|            |  |   | " 24 "   | 95         | 28      | —           |
|            |  |   | " 35 "   | 94         | 22      | —           |
|            |  |   | 1 час 45 "   | 96         | 22      | 38,7°       |
| 16 VII     | Введен. 2 мл п к                                 | В норме                                 |  | 91         | 20      | 39,0°       |
|            |  | (0,01 мг-кг)                            | Через 6 м.   | 120        | 66      | —           |
|            |  |   | " 15 "   | 104        | 66      | —           |
|            |  |   | " 20 "   | 100        | 28      | —           |
|            |  |   | " 45 "   | 92         | 22      | —           |
|            |  |   | 1 час 55 "   | 89         | 22      | 38,8°       |
| 2 " "      | 90   | 22                                      | —  |            |         |             |
| 18 VII     | Введен 5,2 мл п к                                | В норме                                 |  | 91         | 21      | 39,0°       |
|            |  | (0,026 мг-кг)                           | Через 6 м.   | —          | —       | —           |
|            |  |   | " 8 "  | 140        | 41      | —           |
|            |  |   | " 15 "   | 100        | 80      | —           |
|            |  |   | " 35 "   | 92         | 22      | —           |
|            |  |   | 1 час 45 "   | 83         | 18      | 38,9°       |
| 2 " 20 "   | 86   | 20                                      | —  |            |         |             |
| 19 VII     | Введен 6,5 мл п к                                | В норме                                 |  | 96         | 21      | 38,8°       |
|            |  | (0,032 мг-кг)                           | Через 5 м.   | 120        | 30      | —           |
|            |  |   | " 15 "   | 93         | 44      | —           |
|            |  |   | " 35 "   | 88         | 50      | —           |
|            |  |   | 1 час 45 "   | 90         | 36      | —           |
|            |  |   | 2 " 20 "   | 95         | 24      | 38,6°       |
| 3 " 00 "   | 94   | 22                                      | —  |            |         |             |
| 21 VII     | Введен. 11 мл п к                                | В норме                                 |  | 93         | 22      | 38,8°       |
|            |  | (0,055 мг-кг)                           | Через 6 м.   | 140        | 44      | —           |
|            |  |   | " 15 "   | 110        | 65      | —           |
|            |  |   | " 35 "   | 82         | 42      | —           |
|            |  |   | 1 час 45 "   | 76         | 30      | 38,5°       |
|            |  |   | 2 " 00 "   | 78         | 24      | —           |
| 3 " 00 "   | 88   | 24                                      | —  |            |         |             |
| 4 " 00 "   | 92   | 23                                      | 38,7°  |            |         |             |
| 23  VII    | Введен. 3 мл 0,05% р-ра п к                      | В норме                                 |  | 93         | 21      | 38,8°       |
|            |  | (0,075 мг-кг)                           | Через 6 м.   | 140        | 60      | —           |
|            |  |   | " 10 "   | 140        | 65      | —           |
|            |  |   | " 20 "   | 82         | 60      | —           |
|            |  |   | " 25 "   | 78         | 52      | —           |
|            |  |   | " 35 "   | 56         | 52      | частая      |
| 1 час 45 " | 46   | 50                                      | —  |            |         |             |
| 2 " 00 "   | 48   | 32                                      | 38,4°  |            |         |             |
| 4 " 00 "   | 42   | 28                                      | —  |            |         |             |

через 25 минут после учащения незначительно замедлялся и только через 2 ч. 20 мин. приходил к норме.

4. Доза 0,005 мг-кг живого веса также быстро вызывало неоднократную рвоту, сильнейшую саливацию и бурную перистальтику кишечника с тенезмами. Через 6—8 минут происходило мочеиспускание и дефекация жидкими каловыми массами, которая повторялась через каждые 5—10 минут. Причём через 20 минут в испражнениях появилась кровь.

При этой дозе наблюдалось, общее угнетение, собака лежала, стонала и частая дефекация переходила в непрерывный понос, который продолжался иногда на другой день, но без примеси крови. Пульс с 93 удара вначале учащался до 140 уд., а через 25—30 минут наблюдалось замедление пульса до 82 уд., которое продолжалось 3½ часа и только через 4 часа пульс приходил к норме.

5. Карбохолин в дозе 0,075 мг-кг живого веса вызывал быструю многократную рвоту. Наряду с саливацией, мочеиспусканием и сильнейшим слабительным эффектом сопровождающимся тенезмами, через 20—30 минут начинались явления интоксикации: сильное общее угнетение, собака лежит, стонет, понос с кровью, наблюдалось сильное учащение дыхания и резкое замедление пульса (до 46 ударов в минуту) после кратковременного учащения. Такое угнетённое состояние и понос с примесью крови наблюдались на другой день и только через 2 дня собака приходила в видимое нормальное состояние, а истощённая собака от этой дозы пала через 5 дней (опыт № 12)

6. Подобных опытов на собаках у нас имеется 13 кроме описанного, но здесь мы не приводим остальных аналогичных протоколов, т. к. они содержат почти одинаковые с приведенными клинические данные.

Из всех опытов выяснилось, что действующей дозой карбохолина для собаки является 0,01 до 0,03 мг-кг живого веса.

В наших опытах на собаках установлено мочегонное действие карбохолина, что согласуется с данными Н. В. Покровской, которая применяла карбохолин на людях, при задержке мочеиспускания в послеродовом и послеоперационном периодах и во всех случаях получила хорошие результаты без побочных явлений. Механизм действия повидимому, объясняется влиянием карбохолина на гладкую мускулатуру мочевого пузыря, которую он сильно тонизирует.

Карбохолин начиная с дозы 0,02 мг-кг через 5—6 минут у большинства собак. (У 10 из 14) вызывает рвоту, у некоторых рвота происходила от больших доз. Быстрый эффект говорит о центральном происхождении рвоты.

Пульс и дыхание от терапевтических доз карбохолина кратковременно учащались, от больших же доз (0,075 мг-кг) после такого учащения наблюдалось резкое замедление пульса.

Температура тела через 1—2 часа после введения карбохолина незначительно снижалась на 0,2—0,3°.

С целью выяснения кумулятивного действия карбохолин вводился подкожно 2-м здоровым собакам по 0,026 мг-кг ежедневно в течение 2-х недель и кроме саливации, рвоты, усиленной перистальтики, дефекации других побочных явлений не наблюдалось, каждый раз на одну и ту же дозу животное реагировало одинаково.

В данных опытах на собаках, также как ранее на лошадях испытано действие сернокислого атропина после начала клинических явлений интоксикации от больших доз (0,07 мг-кг живого веса) карбохолина и установлено, что атропин быстро снимает действие последнего. Са-

ливания, усиленная перистальтика прекращались, но собака длительное время была угнетена.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ КАРБОХОЛИНА ДЛЯ СОБАК

В доступной нам литературе мы не нашли данных о токсичности карбохолина для домашних животных. Л. М. Преображенский и М. А. Некрасова определяли токсичность его только на белых мышах. Фармакологическая же оценка всякого лечебного средства и определение места его среди других лекарственных веществ, возможна, только при наличии достаточных экспериментальных и клинических данных точного определения на животных его токсической дозы, которая является основным показателем широты терапевтического действия препарата. Заполнить этот пробел в характеристике карбохолина мы и поставили своей задачей. Нами было поставлено 46 опытов на собаках и 18 опытов на щенятах в возрасте от 4 до 5 месяцев.

Перед опытами собаки обследовались клинически, измерялись пульс, дыхание и температура. После введения карбохолина это обследование производилось вначале несколько раз через каждые 5 минут, а затем через 10—15 минут в течение 2-х—3-х часов, т. е. во всё время действия препарата, при этом учитывались клинические проявления действия токсической и летальной дозы карбохолина. Ежедневно производилось одно введение, а при отклонении от нормы (от токсических доз) собаке давался отдых до полного выздоровления, после чего вводилась более высокая доза. Концентрация раствора карбохолина во всех опытах была одинаковой 0,05 проц. Доза колебалась от 0,02 до 0,1 мг-кг живого веса, разница между дозами была в 0,01 мг на кг живого веса.

Нами установлено что толерантной дозой карбохолина для взрослых и молодых собак оказалась 0,04 мг-кг живого веса, при дальнейшем же повышении дозы развивались симптомы отравления в следующем порядке: через 5—6 минут после подкожного введения токсической дозы несколько раз происходила рвота и на фоне резко усиленной саливации и перистальтики происходила очень частая дефекация с кровью и тенезмами. Появлялось угнетённое состояние, собака стояла безучастно опустив голову, или же лежала закрыв глаза и стонала. Пульс кратковременно учащался с 98 уд. до 120 ударов, с 104 до 136 ударов в минуту, а через 5—8 минут замедлялся до 41—36 ударов в минуту и только через 2—3 часа приходил к норме. Угнетённое дыхание всегда удерживалось до 2,5 часов.

Восстановление нормального состояния животных после переносимых доз прямо пропорционально дозе карбохолина. Иногда наблюдались отклонения от этой закономерности, объяснимые, повидимому, индивидуальными особенностями животных, главным образом их упитанностью.

Из опытов выяснилось, что молодые собаки (щенята) более чувствительны к карбохолину, для них доза 0,05 мг-кг является безусловно токсической и восстановление нормального состояния происходит медленно. У некоторых только через 24—48 часов исчезал понос иногда с примесью крови и исчезало угнетённое состояние, тогда как у взрослых собак от этой дозы токсические явления исчезали через  $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$  часа.

Абсолютно токсической дозой карбохолина ( $DT_{100}$ ) для взрослых собак оказалась 0,07 мг-кг живого веса. При этой дозе все 5 животных реагировали явлениями сильной интоксикации, полное видимое

выздоровление наступало у одних через 24 часа, у других только через 2-е суток. Ввиду непостоянства реакции животных на различные токсические дозы карбохолина для более достоверного представления о токсичности препарата мы высчитали  $DT_{50}$  по общепринятому в фармакологии методу вариационной статистики Кербера эта доза оказалась равной 0,051 мг-кг живого веса.

При введении летальной дозы карбохолина токсические явления развивались в более резкой форме. Рвота происходила 5—6 раз, а через 12—20 минут в рвотной массе появлялась кровь. Дефекация жидкими каловыми массами с примесью крови продолжалась непрерывно, с болезненными тенезмами, а через 40—50 минут начинался кровавый понос. Перистальтика была слышна на расстоянии. Собака имела очень угнетённый вид, стонала, оглядывалась на живот, вначале сильно беспокоилась, а через 1,5—2 часа ложилась, из ануса вытекали жидкие каловые массы, тёмного цвета. Пульс через 3—5 минут после подкожного введения летальной дозы карбохолина учащался, а через 20—30 минут сильно замедлялся, вместо 104 или 120 ударов в минуту было 32—36 ударов. Дыхание всегда учащалось (с 20 до 40 дыхательных движений) и оставалось поверхностным и частым до гибели животного.

Смерть наступала через сутки. Одна собака пала через 44 часа, несмотря на то, что ей была дана большая доза 0,09 мг-кг живого веса повидимому, это произошло потому, что собака была хорошей упитанности, в остальных же случаях с повышением дозировки карбохолина смерть наступала раньше.

Абсолютно летальной дозой карбохолина  $LD_{100}$  для щенят является 0,07—0,08 мг-кг живого веса, а для взрослых собак 0,09—0,1 мг-кг живого веса  $LD_{50}$  по методу Кербера оказалась для щенят 0,0613 мг-кг живого веса, а для взрослых собак 0,083 мг-кг живого веса.

Собаки павшие от летальных доз карбохолина вскрывались и у всех были обнаружены сходные патологические изменения. Заключались они главным образом в резкой застойной гиперемии слизистой всего желудочно-кишечного тракта с обширными кровоизлияниями. Желудок и просвет кишечника были заполнены кровянисто-пенистой массой, лёгкие застойно-гиперемированы. В печени также был венозный застой и всегда наблюдалось расширение желчного пузыря. Сердце было расширено, предсердия и желудочки переполнены кровью.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Карбохолин обладая парасимпатикотропным действием в терапевтической дозе сильно возбуждает секрецию слюнных и кишечных желез, усиливает деятельность органов с гладкой мускулатурой желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, характерно изменяет деятельность сердца. Следовательно, в известных дозах для лошадей и собак является хорошим быстродействующим слабительным средством, а у собак кроме того может применяться и как рвотное средство.

Из литературного обзора известно, что карбохолин применяется с успехом в медицинской глазной практике при глаукоме (Э. М. Красильщикова, в гинекологии (З. Л. Карась, И. В. Покровская), и при гипертонической болезни. В ветеринарии также начали применять с эффектом как вещество тонизирующее деятельность матки при эндометритах (Л. М. Преображенский) при лечении копростазов кишечника, при лечении секреторных расстройств желудка, для усиления мотор-

ной функции желудка (Ионов; Семушкин) и может применяться как противоглистное.

Всё это показывает насколько обширной может быть номенклатура заболеваний в ветеринарной практике, при которых с успехом может быть использован карбохолин.

Слабительный эффект от карбохолина обуславливается не только его возбуждающим действием на перистальтику кишечника, но также увеличением секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта (С. П. Ионов, Семушкин) чем достигается размягчение содержимого желудка и кишечника.

Ценность препарата карбохолина заключается в быстроте его действия (через 10—15 минут) и по сравнению с ареколином он более эффективен, т. к. в терапевтических дозах не оказывает угнетающего действия на кровообращение. Проявляя сильное действие на перистальтику кишечника и на слюнные и кишечные железы, карбохолин, вызывает быстрое кратковременное учащение ритма сердца и дыхания. Это возбуждающее действие карбохолина на сердце является его характерной особенностью и в отличие от других веществ этой группы.

На основании наших последних работ, где мы выясняли рефлекторное действие карбохолина с рефлексогенных зон периферических сосудов, можно сказать, что это очень быстрое учащение пульса объясняется рефлекторным действием с периферических сосудов, а не только с каротидных синусов, что утверждает Дотребанд и Марешаль.

Кратковременное возбуждение дыхания, которое наблюдалось в наших опытах особенно сильно у нормальных собак под действием даже терапевтических доз карбохолина, можно объяснить с одной стороны рефлекторным возбуждением дыхания через каротидные синусы (М. А. Некрасова, Дотребанд и Марешаль), а также возбуждением дыхательного центра. Так в наших опытах по Стюарту на собаках находившихся под морфийным наркозом (последний понижает возбудимость дыхательного центра) это возбуждение дыхания под действием карбохолина проявлялось очень слабо (увеличивалось на 2—3 движения в минуту) иногда же совершенно отсутствовало. Нельзя отрицать и косвенного влияния карбохолина на дыхание и со стороны сердечно-сосудистой системы.

При повторных инъекциях терапевтических доз карбохолина лошадям (2мл—4мл 0,1 проц. раствора) и собакам 2мл 0,01 проц. раствора через 1—2 часа после прекращения действия, никогда не наблюдалось неблагоприятных явлений. Поэтому при отсутствии эффекта от однократной дозы, в упорных случаях запора возможно повторное введение препарата.

На основании всего изложенного считаем возможным рекомендовать изучаемый нами новый препарат карбохолин, в предлагаемой дозировке, для применения в ветеринарной практике как слабительное, мочегонное и рвотное средство при различных заболеваниях, имеющих показания к парасимпатической стимуляции.

### ВЫВОДЫ

1. Терапевтической дозой карбохолина для лошади вызывающей слабительное и мочегонное действие является, 2 мл—6мл—0,1 проц. раствора (от 0,005мг до 0,017 мг-кг живого веса).

2. Терапевтической дозой карбохолина для собаки вызывающей слабительное, мочегонное и рвотное действие является 0,01 мг до 0,03 мг на кг живого веса.



3. Атропин в терапевтической дозе снимает действие карбохолина.
4. Кумулятивным действием карбохолин не обладает.
5. Наиболее целесообразно в необходимых случаях применять карбохолин в дробных дозах.
6. Токсической дозой карбохолина для щенят в возрасте от 4-х до 5-ти месяцев является 0,05 мг-кг живого веса.
7. Токсической дозой карбохолина  $DT_{100}$  для взрослых собак является 0,07 мг-кг живого веса по Керберу  $DT_{50}=0,051$  мг-кг живого веса.
8. Летальной дозой  $DL_{100}$  карбохолина для щенят оказалась доза 0,07 мг—0,08 мг-кг живого веса. По Керберу  $DL_{50}=0,061$  мг-кг живого веса.
9. Летальной дозой карбохолина для взрослых собак является 0,09—0,1 мг-кг живого веса. По Керберу  $DL_{50}=0,083$  мг-кг живого веса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. П. С. Ионов. Ветеринария № 4, 1944.
2. З. Л. Карась. Акушерство и гинекология, № 7, 23, 1939.
3. Э. М. Красильщикова. Вестник офтальмологии 23, 6, 1944.
4. М. А. Некрасова. Новое о препаратах, № 7, 1940.
5. М. А. Некрасова. Фармакология и токсикология, 4, 1941.
6. Н. В. Покровская. Советский врачебный журнал, № 12, 1940.
7. Л. М. Преображенский. Советская ветеринария, № 12, 1939.
8. Л. М. Преображенский. Фармакология и токсикология, № 5, 1940.
9. Е. В. Петрова. Учёные Записки К. Г. З. В. ин-та, т. 50, 1939.
10. Е. В. Петрова. Фармакология и токсикология, т. 4, 1943.
11. Семущкин. Ветеринария, № 2, 1948.