

Вплив мікродоз різних фармакологічних препаратів на умовнорефлекторну діяльність собак

Т. М. Воробйова

Лабораторія фізіології вищої нервової діяльності Українського науково-дослідного психоневрологічного інституту, Харків

Як відомо, першою реакцією організму на нове зовнішнє подразнення є орієнтувальна реакція, яка включає соматичні і вегетативні компоненти і забезпечує краще настроювання аналізатора на сприйняття подразнення із зовнішнього світу.

Одночасно орієнтувальна реакція гальмує інші безумовні та умовні рефлекси; при багаторазовому застосуванні зовнішнього подразнення реакція на новизну зникає (І. П. Павлов, Н. П. Татаренко, С. М. Соколов та ін.).

Однак в літературі ми не знайшли опису орієнтувальної реакції організму на введення всередину нового для нього фармакологічного препарату.

Проте в проведених у нашій лабораторії дослідах, які мали на меті з'ясувати вплив на вищу нервову діяльність різних препаратів, спостерігалась реакція організму на первісне введення всередину нового для нього препарату, подібна до орієнтувальної реакції на зовнішнє подразнення. Введення нового для організму препарату викликало посилення одних і гальмування інших реакцій, причому загальмування певних реакцій було короткочасним і пов'язаним тільки з першим або з першими двома введеннями і не повторювалось навіть при збільшенні дози (А. О. Крамова і З. Я. Смушкевич).

Якщо дійсно існує реакція, подібна до орієнтувальної, при введенні нової речовини, то вона має виявлятися при попаданні в організм дуже малих її кількостей, які ще не мають токсичних властивостей, тому що в противному разі організм відразу ж реагував би розвитком захисних реакцій.

Ми вивчали на собаках вплив на діяльність найбільш високореактивних відділів мозку дуже малих доз різних фармакологічних препаратів: люміналу, барбамілу, кофеїну, фенаміну, аспіріну і синтоміцину.

Всі ці препарати вводили собакам з раніше виробленими харчовими умовними рефлексами за одну годину до досліду на молоці в дуже малих дозах: 0,5—5,0 мг.

Ми вивчали вплив згаданих препаратів на процес збудження і різні види внутрішнього гальмування. Одночасно з'ясовували поріг дії речовини на кору головного мозку.

Піддослідних тварин було п'ять. Усі вони належали до сильного типу нервової системи.

Насамперед викладаємо дані, одержані в дослідах з люміналом на двох собаках: Лис і Медок.

У обох собак були вироблені три позитивних умовних рефлекси: на світло, дзвоник, тріскачку і диференціювання на слабе світло. Досліди провадились за секреторною методикою І. П. Павлова.

В
зало, і
ності т
П
зульт
силенн
в досл
з деяк
баки ч
міналу

Дата

28.XII
29.XII
30.XII
31.XII
2.I 19

9
рефл
ка бу
вищ
ливо
лекс
досл
змін
ступ
циро
ненн

внут
лекс
сист
баки
реф.
лу
гали

циро

Вов
вої
фер
що
му
не -
сти

Випробування дози в 0,5 мг люміналу на повну вагу тварини показало, що ця доза є підпороговою і не змінює умовнорефлекторної діяльності тварин.

Потім була випробувана доза 1 мг, застосування якої дало чіткі результати, які вказують на поглиблення внутрішнього гальмування і посилення збуджувального процесу. Наводимо фактичні дані, одержані в дослідях на собаці Лисі сильного збудливого типу нервової системи з деякою слабкістю гальмівного процесу. Диференцировка у цього собаки часто розгальмовувалась, що було зручно для вивчення впливу люміналу на внутрішнє гальмування (табл. 1).

Таблиця 1
Собака Лис. Умовні рефлекси на різні подразники (в поділках шкали)

Дата дослідів	Величина умовного рефлексу на:				Примітка
	світло	дзвоник	світло диференціальне	тріскачку	
28.XII 1958 р.	20	30	40	55	Дано люмінал в дозі 1 мг
29.XII » »	20	35	5	—	
30.XII » »	65	125	0	50	
31.XII » »	15	45	8	35	
2.I 1959 р.	30	50	40	70	

Як видно з табл. 1, в дні, які передували введенню люміналу, умовні рефлекси Лиси були в правильних силових відношеннях, диференцировка була розгальмована. В день введення люміналу умовні рефлекси підвищились: умовний рефлекс на світло досягнув 63 поділок шкали. Особливо значним було підвищення умовного рефлексу на дзвоник—цей рефлекс у порівнянні з попередніми днями підвищився в чотири рази і досягнув 125 поділок шкали. Умовний рефлекс на тріскачку істотно не змінився. Диференцировка на слабе світло стала абсолютною. З наступного дня умовні рефлекси почали повертатись до норми, диференцировка знову стала неповною.

Отже, введення 1 мг люміналу в дослідях на Лисі викликало зміцнення диференцировки і значне підвищення умовних рефлексів.

Потім був випробуваний вплив цієї дози люміналу на інший вид внутрішнього гальмування, а саме на недіяльну фазу запізненого рефлексу. Досліди провадились на собаці Медку збудливого типу нервової системи. Введення Медку 1 мг люміналу привело до поглиблення у собаки запізненого гальмування і до підвищення позитивних умовних рефлексів. Одержані дані переконали нас у тому, що доза люміналу в 1 мг стимулює збуджувальний процес і зміцнює внутрішнє гальмування.

При збільшенні дози до 5 мг спостерігались фазові явища, диференцировка розгальмовувалась.

Вплив 1—2,5 мг барбамілу на вищу нервову діяльність собак — Вовчка невимного типу і Пірата сильного врівноваженого типу нервової системи в нашій лабораторії вивчала З. М. Боздуган на прикладі диференційовального, запізненого і згасального гальмування. Встановлено, що введення 1 мг барбамілу викликає поглиблення внутрішнього гальмування і стимулює збуджувальний процес. Отже, і друге снотворне — барбаміл — в дозі 1 мг, подібно до люміналу, викликає справжню стимуляцію діяльності кори великих півкуль головного мозку.

В дальшому від вивчення дії снотворних речовин ми перейшли до дослідження впливу дуже малих доз стимуляторів на кору головного мозку.

Дослідження із застосуванням кофеїну провадились на двох собаках: Медку і Рябку, останній собака належав до сильного врівноваженого типу нервової системи. Була випробувана дія доз 0,5—1—3 мг кофеїну.

Виявилось, що доза в 1 мг у Медка зміцнювала диференцировку, а також поглиблювала запізніле гальмування.

Наводимо протоколи № 95—97 дослідів на Медку.

Собака Медок. Протоколи дослідів при введенні 1 мг кофеїну

Час дослід	Інтервал між дією подразників	Подразники	Ізольована дія подразника	Латентний період в сек	Величина умовного рефлексу	Величина безумовного рефлексу	Примітка
------------	-------------------------------	------------	---------------------------	------------------------	----------------------------	-------------------------------	----------

Дослід № 95 від 29.I 1959 р.

11 год. 00хв.	—	їжа	30 сек.	—	—	280	
11 » 04 »	3 хв.	світло	15 сек.	10	20	200	
11 » 08 »	3 хв.	електромолоток 3хв.	1 хв.	—	40	—	
			2 хв.	—	200	220	
			3 хв.	—	25	—	
11 » 18 »	3 хв.	світло диференц.	30 сек.	2	20	—	
11 » 22 »	3 хв.	тріскачка	15 сек.	14	6	275	

Дослід № 96 від 30.I 1959 р.

11 » 10 »	—	їжа	30 сек.	—	—	320	
11 » 14 »	3 хв.	світло	15 сек.	9	30	300	
11 » 18 »	3 хв.	електромолоток 3хв.	1 хв.	—	—	—	
			2 хв.	—	70	280	
			3 хв.	—	123	—	
11 » 28 »	3 хв.	світло диференц.	30 сек.	—	0	—	
11 » 32 »	3 хв.	тріскачка	15 сек.	12	10	140	

Дослід № 97 від 31.I 1959 р.

11 » 20 »	—	їжа	30 сек.	—	—	175	
11 » 24 »	3 хв.	світло	15 сек.	4	10	210	
11 » 28 »	3 хв.	електромолоток 3хв.	1 хв.	—	35	—	
			2 хв.	—	50	145	
			3 хв.	—	200	—	
11 » 38 »	3 хв.	світло диференц.	30 сек.	7	10	10	
11 » 42 »	3 хв.	тріскачка	15 сек.	1	18	165	

Як видно з цих протоколів, умовні рефлекси у Медка напередодні введення 1 мг кофеїну характеризувались такими показниками: на світло — 20, тріскачку — 6; умовний рефлекс на електромолоток, відставлений на 3 хв., за першу хвилину викликав слиновиділення, яке дорівнює 40, за другу — 200 і за третю хвилину — 25 поділкам; диференцировка на слабе світло була неповною. В день введення кофеїну ми відзначали абсолютну диференцировку на світло і зміцнення запізненого гальмування. Електромолоток у першу хвилину не викликав слиновиділення, у другу хвилину слиновиділення дорівнювало 70, в третю — 123 поділкам шкали; величини умовних рефлексів не змінились. Наступного дня умовнорефлекторна діяльність Медка наблизилась до звичайного рівня, властивого цій тварині: величина умовного рефлексу на електромолоток становила за першу хвилину 35, за другу — 50 і за третю — 200 по-

ділок. Диференцировка була розгальмована, величини позитивних умовних рефлексів відповідали нормі. З наведених даних видно, що введення 1 мг кофеїну привело у Медка до зміцнення диференціювального і запізненого гальмування. Водночас ця доза кофеїну істотно не вплинула на процес збудження.

В дальшому на Медку була випробувана доза кофеїну в 3 мг, яка також привела до поглиблення внутрішнього гальмування.

У іншого собаки Рябка навіть менша доза в 0,5 мг кофеїну викликала зміни умовнорефлекторної діяльності, аналогічні тим, що спостерігались у Медка при введенні 1 мг кофеїну, тобто поглиблення диференціювального і запізненого гальмування без зміни величин умовних рефлексів.

Отже, мікродози 0,5—1—3 мг кофеїну у собак сильного типу нервової системи (одного з урівноваженими, другого з неврівноваженими нервовими процесами) викликали поглиблення внутрішнього гальмування.

Вплив іншого стимулятора — фенаміну — був вивчений на трьох собаках: Лисі, Медку і Піраті.

Досліджено вплив 1 мг фенаміну на диференцировку, подовження диференцировки, а також на запізніле і згасальне гальмування.

Наводимо протоколи № 84—86 дослідів на одному із собак — Медку.

Собака Медок. Протоколи дослідів при введенні фенаміну

Час досліді	Інтервал між дією подразників	Подразники	Ізольована дія подразника	Латентний період в сек.	Величина умовного рефлексу	Величина безумовного рефлексу	Примітка
-------------	-------------------------------	------------	---------------------------	-------------------------	----------------------------	-------------------------------	----------

Дослід № 84 від 15.I 1959 р.

11 год. 30 хв.	—	їжа	30 сек.	—	—	190	
11 » 34 »	3 хв.	світло	15 сек.	12	10	—	
11 » 38 »	3 хв.	електромоток 3 хв.	1 хв.	—	70	—	
			2 хв.	—	60	170	
			3 хв.	—	48	—	
11 » 48 »	3 хв.	світло диференц.	30 сек.	7	20	—	
11 » 52 »	3 хв.	тріскачка	15 сек.	8	25	210	

Дослід № 85 від 16 I 1959 р.

11 » 15 »	—	їжа	30 сек.	—	—	400	
11 » 19 »	3 хв.	світло	15 сек.	2	80	185	
11 » 23 »	3 хв.	електромоток 3 хв.	1 хв.	—	35	—	
			2 хв.	—	51	150	
			3 хв.	—	230	—	
11 » 33 »	3 хв.	світло диференц.	30 сек.	—	80	—	
11 » 37 »	3 хв.	тріскачка	15 сек.	4	86	200	Дано фенамін в дозі 1 мг

Дослід № 86 від 17.I 1959 р.

11 » 24 »	—	їжа	30 сек.	—	—	400	
11 » 28 »	3 хв.	світло	15 сек.	4	40	190	
11 » 32 »	—	електромоток 3 хв.	1 хв.	—	63	—	
			2 хв.	—	74	170	
			3 хв.	—	40	—	
11 » 42 »	3 хв.	світло диференц.	30 сек.	6	6	—	
11 » 46 »	3 хв.	тріскачка	15 сек.	—	0	163	

Як видно з цих протоколів, умовні рефлекси напередодні введення фенаміну дорівнювали: на світло — 10, на електромолоток — за першу хвилину 70, за другу — 60, за третю — 48 поділкам шкали; умовний рефлекс на тріскачку становив 25 поділок. Диференцировка була порушена. В день введення фенаміну умовнорефлекторна діяльність змінювалась так: спостерігались абсолютна диференцировка на світло і поглиблення запізнілого гальмування. Електромолоток у першу хвилину викликав слиновиділення, яке становило 35, у другу — 51, у третю — 230 поділок, при цьому помітно збільшились умовні позитивні рефлекси: умовний рефлекс на світло підвищився до 80, на тріскачку — до 86. Наступного дня умовнорефлекторна діяльність повернулась до звичайного стану: умовні рефлекси наблизились до норми, диференцировка була розгальмована, величина умовного рефлексу на електромолоток дорівнювала: за першу хвилину — 63, за другу — 74, за третю — 40 поділкам шкали.

Наведені дані дозволяють твердити, що доза фенаміну в 1 мг привела до поглиблення запізнілого і диференційовального гальмування, а також до посилення збуджувального процесу.

Та сама доза фенаміну була випробувана на двох інших собаках: одержані дані виявились аналогічними описаним.

Таким чином, введення собакам мікродоз речовин, різних за своєю дією на кору головного мозку і за своєю токсичністю, — двох снотворних (люмінал і барбаміл) і двох стимуляторів (кофеїн і фенамін) привело до схожих результатів. Доза кожного із згаданих препаратів в 1 мг викликала в усіх без винятку дослідах поглиблення внутрішнього гальмування. Слід відзначити, що ця доза була або пороговою, або дуже близькою до порогової. Це дозволяє зробити висновок, що вплив випробуваних нами препаратів на кору великих півкуль починається з поглиблення внутрішнього гальмування. Три випробувані нами речовини з чотирьох в тій самій дозі (1 мг) викликали, крім того, посилення збуджувального процесу, а четверта із зазначених речовин — кофеїн — у цій дозі впливала тільки на процес внутрішнього гальмування. Ми припускаємо, що кофеїн в зв'язку з його меншою токсичністю в порівнянні з іншими речовинами впливає в цій дозі тільки на внутрішнє гальмування, а більша доза, мабуть, впливала б і на збуджувальний процес.

В дальшому ми вивчали вплив на вищу нервову діяльність малих доз аспіріну і синтоміцину. Досліди показали, що не тільки типово збуджуючі або гальмуючі діяльність кори мозку речовини викликають у дуже малих дозах її стимуляцію, а й такі речовини, як аспірин і синтоміцин (табл. 2), не маючи встановленої вибіркової дії на кору, в малих дозах посилюють збуджувальний процес і зміцнюють внутрішнє гальмування.

Одержані нами дані насамперед показують, що реакція кори на введення мікродоз різнорідних речовин є неспецифічною. Мабуть, у початковій стадії надходження препарату в організм (наприклад, при всмоктуванні перших порцій з кишечника) кора головного мозку реагує посиленням діяльності, що поліпшує можливість диференціювання і дальшого регулювання реакцій, викликаних уже специфічними властивостями речовини.

Вважаючи описану реакцію близькою за біологічним значенням до орієнтувальної, ми перевірили, чи здатна вона до згасання при повторюванні, що властиво звичайній орієнтувальній реакції. Ми згашали реакцію на синтоміцин шляхом щоденного введення його в організм в дозі 1 мг.

Таблиця 2

Собака Рябка. Умовні рефлекси на різні подразники (в поділках шкали)

Дата досліджу	Величина умовного рефлексу на:					Примітки
	світло	дзвоник	електромолоток	світло диференціальне	тріскачку	
1959р.						
30. III	15	20	1хв.—37 2 » —33 3 » —64	0	17	
31. III	43	60	1 » —0 2 » —15 3 » —47	0	50	Дано синтоміцин в дозі 1 мг
1. IV	34	41	1 » —12 2 » —9 3 » —41	0	30	Дано синтоміцин в дозі 1 мг
2. IV	20	43	1 » — 2 » — 3 » —	—	—	Дано синтоміцин в дозі 1 мг
3. IV	12	24	1 » —0 2 » —2 3 » —12	0	20	Дано синтоміцин в дозі 1 мг
4. IV	3	20	1 » —35 2 » —5 3 » —6	0	5	Дано синтоміцин в дозі 1 мг
5. IV	8	14	1 » —6 2 » —2 3 » —7	0	5	

Наводимо дані, одержані в дослідях на одному із собак — Рябку (табл. 2).

Як показує зведена табл. 2, умовні рефлекси у Рябка напередодні введення препарату дорівнювали: на світло — 15, на дзвоник — 20, на тріскачку — 17 поділкам шкали; умовне слиновиділення на електромолоток за першу хвилину становило 37, за другу — 33, за третю — 64 поділки; диференцировка була абсолютною.

В день першого введення синтоміцину спостерігалось значне підвищення позитивних умовних рефлексів: умовний рефлекс на світло підвищився до 43, на дзвоник — до 60, на тріскачку — до 50 поділок; на електромолоток слиновиділення за першу хвилину дорівнювало 0, за другу хвилину — 15 і за третю хвилину — 47 поділкам; диференцировка залишалась міцною.

На другий день введення синтоміцину умовні рефлекси все ще були підвищеними, але знизились порівняно з попереднім днем; рефлекс на світло дорівнював 34, на дзвоник — 41, на тріскачку — 30; на електромолоток умовний рефлекс за першу хвилину дорівнював 12, за другу — 9, за третю — 41; диференцировка була абсолютною.

На третій день введення синтоміцину вдалося відзначити умовні рефлекси тільки на два подразники: світло і дзвоник — вони дорівнювали 20 і 43, рефлекси на інші подразники не були виявлені з технічних причин.

На четвертий день введення синтоміцину умовні рефлекси відповідали нормі; загальна кількість слиновиділення на електромолоток була трохи нижча від норми.

На п'ятий день позитивні умовні рефлекси, крім дзвоника, були нижчими від норми.

Отже, збудження діяльності кори головного мозку, яке спостерігалось у перший день введення синтоміцину, при повторних введеннях пре-

парату поступово ставало більш помірним і на четвертий день підвищення умовних рефлексів, незважаючи на введення синтоміцину, вже не відбувалось.

Потім ми перевірили, чи здатна описана реакція кори головного мозку у відповідь на введення 1 мг синтоміцину до відновлення умовно-рефлекторної діяльності після її згасання. З цією метою через шість днів, протягом яких досліди на Рябку проводились щоденно, йому знову дали 1 мг синтоміцину, при цьому вдалося встановити, що здатність цього подразника посилювати умовнорефлекторну діяльність відновилась.

Резюмуючи всі наведені дані, ми можемо відзначити, що мікродози різних препаратів (1—3 мг) приводять до посилення діяльності кори великих півкуль; це проявляється в поглибленні внутрішнього гальмування і посиленні збуджувального процесу. Ми розглядаємо ці явища як неспецифічну реакцію, близьку за своїм значенням до орієнтувальної реакції на нові подразники.

Ми не бачимо підстав припускати, що тільки зміни зовнішнього середовища викликають в організмі готовність до аналізу, диференціювання, до відповідних захисних реакцій, а коливання внутрішнього середовища організму такої реакції не викликають.

Поліпшення стану обох нервових процесів у корі головного мозку, яке спостерігалось при введенні мікродоз різних препаратів, очевидно, і приводить до можливості кращого регулювання специфічних реакцій.

ЛІТЕРАТУРА

- Анохин П. К. Новизна как особый раздражитель на примере растормаживания. Труды физиол. лабор. им. И. П. Павлова, т. 10. 1941.
Кр а м о в а А. А., Материалы к изучению охранительного торможения, Дисс., 1958.
Павлов И. П., Полн. собр. соч., т. 4, 1951.
Соколов Е. Н., Восприятие и условный рефлекс, М., 1958.
Татаренко Н. П., Методика исследований и общие закономерности зрачкового компонента ориентировочной реакции в норме и патологии, Вопросы физиологии, № 6, 1953, с. 3.

Надійшла до редакції
18. II 1960 р.

Влияние микродоз различных фармакологических препаратов на условнорефлекторную деятельность собак

Т. М. Воробьева

Лаборатория физиологии высшей нервной деятельности Украинского научно-исследовательского психоневрологического института, Харьков

Резюме

Первоначальное введение внутрь организма микродоз стимуляторов и снотворных веществ приводит к значительным изменениям высшей нервной деятельности собак. Эти изменения выражаются в усилении возбуждательного процесса и углублении внутреннего торможения, т. е. в повышении тонуса коры головного мозга.

Оказалось, что не только типично кортикотропные фармакологические препараты, но и препараты, не имеющие избирательного действия на кору головного мозга (в частности, аспирин и синтомицин), в пороговых дозах или близких к пороговым также приводят к усилению условнорефлекторной деятельности животных.

Эта реакция коры головного мозга является неспецифической, поскольку она развивается однотипно при введении разнородных препаратов в очень малых дозах.

Повторные же введения препарата приводят к угасанию этой реакции с последующим восстановлением ее спустя шесть-семь дней после ежедневного его введения.

Автор рассматривает эту реакцию коры больших полушарий головного мозга как реакцию на новизну фармакологического препарата, близкую по своей природе к ориентировочной.

Effect of Small Doses of Various Pharmacological Preparations on the Conditioned Reflex Activity in Dogs

T. M. Vorobyova

Laboratory of the Physiology of Higher Nervous
Activity of the Ukrainian Psychoneurological Research Institute

Summary

Investigations on five dogs with developed alimentary conditioned reflexes showed that threshold or close to threshold doses of various drugs—caffeine, phenamine, luminal, barbamil, aspirin and synthomycin—intensify internal inhibition and (with the exception of caffeine) the excitation process.

Daily administration of such doses of one and the same drug led to extinction of the response to it by the cerebral cortex. After several days the stimulating action of the preparation on the cerebral cortex was restored.

The author considers the intensification of conditioned reflex activity of animals in response to the administration of small doses of drugs as a reaction similar to the orientation reaction to external stimuli.