

Про деякі закономірності дії різних нейротропних речовин на вищі відділи головного мозку

І. М. Аптер, З. М. Болотова, Н. М. Литвинова, А. Д. Таранська

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

У фізіологічній літературі зібрано багато спостережень, які характеризують вплив різних нейротропних речовин на вищу нервову діяльність тварин. Вивчали дію оптимальних доз тонізуючих, снотворних і інших речовин на тваринах різного типу нервової системи, з'ясовували особливості порушень вищої нервової діяльності при застосуванні підвищених доз цих речовин (М. К. Петрова, А. Г. Іванов-Смоленський, А. О. Долін, Л. І. Котляревський, В. В. Фадеева, В. К. Федоров, Ф. П. Майоров та ін.).

Однією із з'ясованих закономірностей впливу зростаючих доз збуджуючих речовин (кофеїну, фенаміну тощо) є розвиток різних форм позамежного гальмування в корі головного мозку, а при застосуванні зростаючих доз снотворних — іррадіація процесу розлитого гальмування в корі мозку і найближчої підкорки.

Ми досліджували вплив різних фармакологічних засобів (броду, кофеїну, фенаміну, первітину, фенатину, гексеналу, атропіну, пілокарпіну, аміназину, серпазилу) на вищу нервову діяльність 20 собак різного типу нервової системи. Дію різних доз цих речовин вивчали на здорових собаках і на тваринах в стані експериментальної патології — при експериментальному неврозі і при органічній патології після електрошоку.

Вивчали секреторні і рухово-захисні умовні рефлексі в станку і рухово-харчові умовні рефлексі в природному експерименті.

Наші дослідження показали, що різні фармакологічні засоби, застосовані в терапевтичних дозах, по-різному впливають на динаміку вищої нервової діяльності, на взаємодію між корою і підкорковими механізмами; це залежить від дози речовини, типу вищої нервової діяльності і функціонального стану нервової системи тварини під час введення речовини.

Ми вивчили вплив броду і кофеїну при функціональних гіперкінезах підкоркового характеру. У 10 собак в станку і в умовах природного експерименту спостерігались патологічні рухові реакції, які виникли на висоті неврозу і проявлялись переважно в гіперкінезах. В умовах станкового експерименту патологічні рухові реакції проявлялись переважно в ритмічних тикоподібних посмикуваннях однієї або кількох кінцівок, а в умовах природного експерименту в повторних стереотипних кругових рухах (типу своєрідної «фуги») навколо лежача.

Застосування малих доз брому (0,5 г) протягом п'яти днів тільки посилює прояви гіперкінезу; збільшення доз брому (3,0 г) протягом трьох днів на деякий час припинило гіперкінез.

Застосування кофеїну в дозі 0,1 г зменшило прояви гіперкінезу у двох собак, а доза кофеїну в 0,6 г — посилює їх.

Очевидно, малі дози брому у цієї тварини посилюють процес активного гальмування, викликали його концентрацію, і за механізмом негативної індукції в підкорці розвинувся процес збудження в руховому ефektorі. Більші ж дози брому викликали ослаблення процесу гальмування в корі та його іррадіацію на рухову зону підкорки.

Протилежні відношення могли розвиватися при застосуванні кофеїну.

Н. М. Литвинова вивчала в нашій лабораторії дію фенаміну і фенатину на умовнорефлекторну діяльність тварин в нормі і патології.

Дослідження провадили на 15 собаках різного типу нервової системи. Дію фенаміну в дозах від 5 мг до 25 мг вивчали на 12 собаках, дію фенатину в дозах 25, 50 і 100 мг — на трьох собаках.

При введенні тваринам стимуляторів (фенаміну або фенатину) спостерігаються зміни вищої нервової діяльності, характер яких залежить від дози речовин, типу нервової системи і стану тварини під час введення препарату.

Оптимальні дози препарату впливають як стимулятори на нервову діяльність, посилюють подразнювальний процес і концентрують гальмівний процес.

Фенамін — більш активний стимулятор ніж фенатин. Оптимальна доза фенаміну для собак слабкого типу нервової системи — 2,5 мг, для собаки-сангвініка — 5,0 мг, для флегматика — 5—10 мг. Оптимальні дози фенатину приблизно в десять разів більші за оптимальні дози фенаміну. Для собаки сильного врівноваженого типу нервової системи оптимальна доза — 7,5 мг, для собаки-холерика — 2,5 мг (при вазі собаки 18—20 кг).

Дози фенаміну, які перевищують оптимальну, призводять до порушення умовнорефлекторної діяльності. Спостерігається певна послідовність у змінах умовнорефлекторної діяльності. Спочатку порушувались диференцировка й умовне гальмо, потім помічалось порушення силових відношень у вигляді фазових явищ, величини умовних рефлексів знижуються; далі випадають окремі умовні рефлекси, частіше на більш сильний умовний подразник, і нарешті, умовні рефлекси повністю зникають.

Пригнічення умовнорефлекторної діяльності, викликане впливом великих доз фенаміну, звичайно, спостерігалось на фоні різкого загального рухового збудження тварини.

Під впливом великих доз фенаміну з'являлись повторні стереотипні рухи, не властиві тваринам у нормі. При введенні фенатину загальна рухова активність не змінювалась у жодної тварини.

При застосуванні деяких доз фенаміну ми відзначили новий факт, який потім підтвердився при дослідженні дії деяких інших нейротропних речовин, він полягає ось у чому.

Порушення умовнорефлекторної діяльності і розвиток позамежного гальмування в міру збільшення дози фенаміну досягали певного рівня, після чого дальше підвищення дози фенаміну (до 25 мг) або зовсім не впливало на умовні рефлекси, або викликало незначні зміни в порівнянні з меншими дозами при явищах посилення дії підкоркових утворень.

Фізіологічний механізм дії фенаміну ми розуміємо так. Оптимальні дози фенаміну, які є підпороговими для інертних клітин підкоркових утворень, переважно впливають на більш реактивні коркові клітини і

підвищують збудливість процесів гальмування. Цей процес стосується клітин і розвивається в цей час перед посиленням оригінального процесу.

Дози фенаміну, які перевищують оптимальні, впливають на здорову тварину того ж типу нервової системи (захворілих тварин припадає).

З. М. Болотова вивчала на собаках різного типу нервової системи.

В своїх дослідженнях вона використовувала дію гексеналу.

Фаза дії гексеналу характеризується тим, які викликає порушення нервової системи.

Нервову систему тварини розділяють на дві частини: вищу і нижню.

Дію гексеналу на вищу нервову систему (0,1) гексеналу.

Далі на собаках вводили гальмівні, а потім і стимуляційні речовини.

Як і при введенні гексеналу, а й при введенні інших речовин.

При введенні гексеналу відзначається спостерігаються зміни в діяльності вищої нервової системи.

Відзначається спостерігаються зміни в діяльності вищої нервової системи.

Відзначається спостерігаються зміни в діяльності вищої нервової системи.

У тварини вводили ультрапаралітичні речовини.

Далі, ми вивчали вплив на вищу нервову систему.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

Вивчали вплив на вищу нервову систему тварини.

підвищують збудження вищих відділів головного мозку, не порушуючи процесів гальмування. Із збільшенням дози посилення подразнювального процесу стає надмірним, спостерігається перезбудження коркових клітин і розвиток в них позамежного гальмування. Підкоркові ділянки в цей час перебувають в стані підвищеного збудження, про що свідчить посилення орієнтувального і захисного безумовних рефлексів.

Дози фенаміну і фенатину, що стимулюють центральну нервову систему здорових тварин, пригнічують умовнорефлекторну діяльність тварин того ж типу, нервова система яких ослаблена хвороботворними факторами (захворювання шлунково-кишкового тракту, електросудорожні напади).

З. М. Болотова досліджувала вплив гексеналу на 11 собаках вагою 18—20 кг різного типу нервової системи.

В своїх дослідженнях З. М. Болотова виявила такі закономірності дії гексеналу в залежності від дози і типу нервової системи тварини.

Фаза дії гексеналу, коли порушується тільки диференцировка. Дози, які викликають ці порушення, також різні для тварин різного типу нервової системи. Так, для собак сильного збудливого і слабого типу нервової системи такою дозою є 0,5 мл 10%-ного розчину гексеналу, а для собак сильного врівноваженого типу нервової системи — 1 мл розчину (0,1) гексеналу.

Далі настає така фаза дії гексеналу, коли порушуються не тільки гальмівні, а й позитивні умовні рефлекси, причому їх порушення більш виражене і проявляється в позамежному гальмуванні різного ступеня.

Як і при застосуванні менших доз, ступінь вираженості і тривалості змін вищої нервової діяльності залежить тут не тільки від дози гексеналу, а й від типу нервової системи тварини.

При дії доз гексеналу, які знижують позитивний умовний рефлекс, відзначається така закономірність: при застосуванні менших доз спостерігаються явища парадоксальної та зрівняльної фаз, при застосуванні більших — явища ультрапарадоксальної і гальмівної фаз.

У тварин слабого типу нервової системи частіше спостерігались ультрапарадоксальна й гальмівна фази, а у тварин сильного типу — парадоксальна фаза.

Далі, ми відзначили таку фазу дії гексеналу, коли його вплив в основному виявлявся в посиленні безумовнорефлекторної діяльності. Тваринам сильних типів доводилось вводити 4-5 мл 10%-ного розчину гексеналу, тваринам слабого типу — 2 мл цього ж розчину. Безпосередньо після введення гексеналу не вдається виявити будь-яких змін умовнорефлекторної діяльності тварин або вони незначні. Відзначається невідповідність між незмінною умовнорефлекторною діяльністю і посиленою безумовнорефлекторною діяльністю. Різко посилюються безумовний харчовий і орієнтувальний рефлекси, збудження тварин має підкорковий характер і більш виражене у тварин сильних типів нервової системи. Відзначаються задишка і гіперкінези.

Нарешті, ми спостерігали таку фазу дії гексеналу, коли була пригнічена не тільки умовна, а й безумовнорефлекторна діяльність; позамежне гальмування, очевидно, поширювалось на підкоркові утворення. Тварина впадала в сон.

Ми дослідили вплив різних доз аміназину (від 0,5 до 5 мг на 1 кг ваги) на вищу нервову діяльність десяти собак різного типу нервової системи. Крім здорових собак, випробували дію аміназину на тваринах в стані експериментальної патології (експериментальних неврозів, хронічної патології центральної нервової системи після електрошоку і застосування інших судорожних засобів).

Застосування в ряді дослідів малих доз аміназину (0,05—0,3 мг на 1 кг ваги) виявило збільшення величини секреторних умовних рефлексів і прискорення рухових умовних рефлексів при збереженні гальмівних умовних рефлексів. При деяких дозах аміназину збільшення позитивних умовних рефлексів супроводжувалось розгальмуванням диференцировки.

Із збільшенням дози аміназину відзначалось пригнічення умовно-рефлекторної діяльності з появою різних фазових станів; при дальшому збільшенні дози спостерігалось повне загальмування умовних рефлексів.

У трьох собак з хронічним порушенням умовнорефлекторної діяльності, яке сталося після застосування в минулому судорожних засобів, аміназин дав лікувальний ефект, відновивши порушений у них процес активного гальмування. У тварини сильного типу нервової системи відновлення вищої нервової діяльності настало швидше і зберігалось довше, ніж у тварин слабого типу.

У чотирьох собак, у яких був викликаний експериментальний невроз, застосування аміназину в різних дозах привело до нормалізації вищої нервової діяльності на різні строки.

У двох собак, у яких після застосування в минулому судорожних препаратів протягом п'яти-шести років спостерігався стереотипний гіперкінез під час дослідів, застосування аміназину в малих дозах привело до припинення гіперкінезу на тривалий час.

Наші дані показують, що аміназин впливає на вищі відділи центральної нервової системи, причому в малих дозах його дія переважно проявляється в зміні коркової динаміки, а при збільшенні дози зазнають змін функції підкоркових нервових механізмів.

Фізіологічний механізм дії аміназину, очевидно, різний в залежності від дози, речовини і фази її дії.

При застосуванні малих доз аміназину відзначається посилення подразнювального процесу в корі мозку при концентрації процесу активного гальмування.

Спостерігається також така фаза дії аміназину, коли посилення подразнювального процесу супроводиться ослабленням процесу активного гальмування. При дальшому збільшенні дози аміназину спостерігаються різні фази пригнічення подразнювального процесу в корі мозку з ознаками зміни функцій деяких підкоркових нервових утворень.

А. Д. Таранська провела ряд досліджень над дією атропіну і пілокарпіну на умовнорефлекторну діяльність собак.

Дослідження проведені на п'яти собаках різного типу нервової системи, з них три собаки були здоровими, у двох під час досліджень відзначались порушення умовнорефлекторної діяльності, яке проявлялось у хронічному розгальмуванні диференцировки після проведених у них в минулому ряду електрошоків.

Робота провадилась за рухово-захисною методикою за В. П. Протопоповим. Атропін вводили підшкірно в 0,1%-ному розчині, а пілокарпін — в 1%-ному розчині в дозах від 0,1 до 1,5 мл.

Атропін в дозах від 0,7 до 1,2 мл 0,1%-ного розчину у собак сильного типу нервової системи і в дозах 0,1—0,3 мл у собак слабого типу викликає посилення збуджувального процесу в корі головного мозку, що проявляється в скороченні латентного періоду умовного рефлексу, підвищенні його сили і стійкості, а також розгальмування диференцировки й умовного гальма. Дальше збільшення дози приводить до розвитку позамежного гальмування, що проявляється у цілковитому випадінні умовних рефлексів з наступним їх відновленням через фазу посилення умовних рефлексів і розгальмування диференцировки.

При введенні умовних рефлексів агресивність тварини збільшується. Ці явища зникають.

Пілокарпін в типу нервової системи, а також гальмування в кінці латентного періоду відновлення диференцировки після введення препаратів.

Дальше збільшення дози препаратів (наркози) у тварин була різною. При введенні препаратів гальмування відділи головного мозку.

В результаті досліджень:

1. Нейротропізм центральної нервової системи в цілому, проявляється переважно в корі мозку. В залежності від фази діяльності можливі різні впливи цих речовин.

Залежно від фази діяльності та дисфункцій кори мозку в загальній поведінці тварини рефлекторній діяльності.

2. Малі дози препаратів на нервову діяльність впливають динаміку (умовно) підкоркових нервових процесів активної первинної діяльності.

3. Ми також в фармакологічній діяльності виражені порушення вегетативної мало зміненої дії цих доз головного мозку.

4. В ряді дослідів цих речовин на логічних змінах деяких речовин і препаратів не давали.

При введенні собакам певних доз атропіну поряд з посиленням умовних рефлексів і розгальмуванням диференцировки відзначалась агресивність тварини, збільшувались безумовний харчовий та орієнтувальний рефлекс, що свідчить про збуджуючий вплив атропіну на підкорку. Ці явища спостерігались до виникнення позамежного гальмування.

Пілокарпін в дозах 1,0—1,2 мл 1%-ного розчину у собак сильного типу нервової системи і 0,5—0,9 мл у собак слабого типу нервової системи, а також у ослаблених після електрошоків посилював процес гальмування в корі головного мозку, що виявлялось у подовженні латентного періоду умовного рефлексу, зменшенні його сили і сталості та відновленні диференцировки й умовного гальма, якщо вони були відсутні до введення пілокарпіну.

Дальше збільшення доз пілокарпіну приводило до розвитку гіпноїдних фаз (накотичної та ультрапарадоксальної). В цей час рухомість тварин була різко загальмована, у них були відсутні безумовний харчовий і орієнтувальні рефлекс, що, очевидно, можна пояснити поширенням гальмівного процесу не тільки на кору, а й на нижче розташовані відділи головного мозку.

Висновки

В результаті всіх наших досліджень ми прийшли до таких висновків:

1. Нейротропні фармакологічні речовини, як ті, що збуджують центральну нервову систему, так і ті, що її пригнічують, впливають на мозок в цілому, але в залежності від дози речовини, їх вплив проявляється переважно на тих чи інших формаціях вищих відділів головного мозку. В залежності від дози речовини, типу нервової системи тварини, а також від функціонального стану вищих відділів головного мозку можливі різні варіанти за силою, інтенсивністю та екстенсивністю впливу цих речовин на кору мозку і деякі підкоркові апарати.

Залежно від усіх цих умов і спостерігаються різні іррадіаційні, індукційні та дисоціативні взаємовідношення між діяльністю різних відділів кори мозку і підкоркових утворень, що й зумовлює складні зміни в загальній поведінці тварин і в спеціально виробленій у них умовно-рефлекторній діяльності.

2. Малі терапевтичні дози речовин, які збуджують або пригнічують нервову діяльність, закономірно змінюють, головним чином, коркову динаміку (умовнорефлекторну діяльність), не порушуючи діяльності підкоркових нервових апаратів, причому в першу чергу порушується процес активного гальмування. В патологічних умовах спостерігалась первинна дія малих доз деяких речовин на підкоркові формації.

3. Ми також спостерігали таку фазу дії деяких доз нейротропних фармакологічних речовин (фенаміну, гексеналу, аміназину), коли виражені порушення деяких форм підкоркової діяльності (в рухових і вегетативних центрах) проявлялись на фоні незміненої або мало зміненої коркової динаміки, що, можливо, вказує на первинну дію цих доз фармакологічних речовин на підкоркові формації головного мозку.

4. В ряді випадків ми відзначали різну дію деяких фармакологічних речовин на кору і підкорку в нормі і при експериментальних патологічних змінах. Спостерігалась терапевтична дія дуже малих доз деяких речовин при функціональній патології, тоді як більші дози цих речовин не давали позитивного ефекту.

5. Отже, характер порушень нормальних взаємовідношень між діяльністю кори і підкоркових утворень насамперед залежить від величини дози речовини, причому в нормальних умовах збільшення дози деяких речовин (аміназину, фенаміну) переважно позначається на зміні діяльності підкорки, а в патологічних умовах малі дози первинно терапевтично впливають на підкоркові формації.

Надійшла до редакції
15.III 1960 р.

О некоторых закономерностях действия разных нейротропных веществ на высшие отделы головного мозга

И. М. Аптер, З. Н. Болотова, Н. М. Литвинова, А. Д. Таранская

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

Резюме

Было исследовано действие брома, кофеина, фенамина, первитина, фенатина, гексенала, атропина, пилокарпина, аминазина, серпазила на высшую нервную деятельность 20 собак разного типа нервной системы в норме и при экспериментальных патологических изменениях.

Нейротропные фармакологические вещества как возбуждающие центральную нервную систему, так и угнетающие ее, действуют на мозг в целом, но в зависимости от дозы вещества их действие преимущественно отражается на тех или других образованиях головного мозга. В зависимости от дозы вещества, типа нервной системы животного, а также от функционального состояния высших отделов головного мозга возможны различные варианты по силе, интенсивности и экстенсивности воздействия этих веществ на кору мозга и некоторые подкорковые аппараты.

Малые терапевтические дозы как возбуждающих, так и угнетающих нервную деятельность веществ изменяют в основном корковую динамику (условнорефлекторную деятельность), не нарушая деятельности подкорковых нервных аппаратов, причем в первую очередь нарушается процесс активного торможения. В патологических условиях наблюдалось первичное действие некоторых веществ на подкорковые формации в малых дозах.

Нами наблюдалась также фаза действия некоторых доз нейротропных фармакологических веществ (фенамина, гексенала, аминазина), когда выраженные нарушения некоторых форм подкорковой деятельности (в двигательных и вегетативных центрах) проявлялись на фоне неизменной или мало измененной корковой динамики, что указывает, возможно, на первичное действие этих доз фармакологических веществ на подкорковые образования головного мозга.

В ряде случаев мы отмечали различное действие некоторых фармакологических веществ на кору и подкорку в норме и при экспериментальных патологических изменениях. Отмечалось терапевтическое действие очень малых доз некоторых веществ при функциональных отклонениях, в то время как большие дозы этих веществ не оказывали положительного эффекта.

On Certain R Substan

I. M. Apt

Ukrain

The action of pilocarpine, amine studied on twenty conditions and in exp Neurotropic central nervous s is chiefly manifest brain, depending

Different va of these substance tuses are possible nervous system t sions of the brain mics.

In a number certain pharmac mal state and in substances was whereas large effect.

On Certain Regularities in the Action of Various Neurotropic Substances on the Higher Divisions of the Brain

I. M. Apter, Z. N. Bolotova, N. M. Litvinova and A. D. Taranskaya

Ukrainian Psychoneurological Research Institute, Kharkov

Summary

The action of bromine, caffeine, fenamine, pervitine, hexenal, atropine, pilocarpine, aminasine and serpasil on the higher nervous activity was studied on twenty dogs of various nervous system types under normal conditions and in experimental pathology.

Neurotropic pharmacological substances exciting or depressing the central nervous system act on the brain as a whole; however, their action is chiefly manifested on different formations of the higher divisions of the brain, depending on the dose of the substance.

Different variants of the strength, intensity and extent of the effect of these substances on the cerebral cortex and certain subcortical apparatuses are possible, depending on the dose of the substance, the animal's nervous system type, as well as on the functional state of the higher divisions of the brain. Small doses primarily change the cortical neurodynamics.

In a number of cases the authors noted a difference in the action of certain pharmacological substances on the cortex and subcortex in the normal state and in experimental pathology. A therapeutic effect of certain substances was noted in functional pathology on using small doses, whereas large doses of these substances failed to produce a beneficial effect.