

ПРИПИНЕННЯ СТІЙКОГО ГАЛЬМІВНОГО СТАНУ У СОБАК ПІД ВПЛИВОМ МЕТИЛ-СЕРОТОНІНУ (МЕКСАМІНУ)

І. Т. Курцин, Г. Й. Цобкало, В. А. Пастухов

*Лабораторія кортико-вісцеральної фізіології і патології
Інституту фізіології ім. І. П. Павлова АН СРСР, Ленінград*

Вчення про вищу нервову діяльність, створене І. П. Павловим в результаті вивчення умовних і безумовних рефлексів, стало основою не тільки для «справжньої фізіології головного мозку», але дало також великі можливості для розуміння патології головного мозку. Дослідження сили, урівноваженості і рухливості процесів збудження і гальмування, а також всяких можливих порушень їх, що настають під впливом зовнішніх втручань, послужили підставою для пояснення походження патологічних станів головного мозку, а отже і для дослідження цілеспрямованої терапії їх фармакологічними засобами. Особливо великий інтерес у цьому відношенні становить терапія нейротропними речовинами глибоких гальмівних станів головного мозку.

Наше дослідження проведене на трьох собаках: Омега, Прима і Алмаз, у яких розвинувся стійкий невротичний стан з відмовленням від поїдання корму в обстановці кімнати, де провадились експерименти. У собаки Омеги такий невроз розвинувся після повторних введень діетиламіду лізергінової кислоти. У собак Прими і Алмаза невроз розвинувся після зіткнення харчового і захисного рефлексів при електрозшибі. В результаті всі три собаки відмовлялись від поїдання корму при постановці дослідів.

Як лікарський засіб для лікування згаданого невротичного гальмівного стану у собак ми обрали метил-серотонін (хлоргідрат 5-метокситриптамін, синонім мексамін), вплив якого на вищу нервову діяльність собак було вивчено раніше за методикою харчових умовних рефлексів. При цьому було встановлено, що метил-серотонін у дозах 0,1—3 мг/кг виявляє сильний вплив на процеси гальмування в корі головного мозку з розвитком позамежного гальмування і розгальмування рефлексу на диференціальний подразник [5].

Виходячи з таких особливостей впливу метил-серотоніну на вищу нервову діяльність, можна було припустити, що ця речовина викличе зрушення в патологічному гальмівному стані у наших собак.

Досліди із застосуванням метил-серотоніну ми розпочали у собаки Омеги, оскільки у нього гальмівний невротичний стан розвинувся після введення діетиламіду лізергінової кислоти, найбільш характерною особливістю якої є антагонізм по відношенню до серотоніну. Після того, як нам вдалося усунути з допомогою метил-серотоніну гальмівний невротичний стан у собаки Омеги, ми вирішили застосувати цю речовину для лікування собак Прими і Алмаза з гальмівним невротичним станом, який розвинувся після електрозшибки.

Методика досліджень

Для відтворення експериментального неврозу у собаки Омеги застосовували ампульований 0,01%-ний водний розчин діетиламідів лізергінової кислоти, який вводили під шкіру (0,6 мл). У собак Прими і Алмаза для відтворення експериментального неврозу було використано зіткнення харчового і захисного рефлексів при електрошпигівці, причому через їжу пропускали електричний струм 12,5 в, так що в момент зіткнення з їжею собака одразу одержував удар струмом.

Метил-серотонін у дозах 1 і 3 мг/кг вводили собакам під шкіру у вигляді водного розчину, виготовленого в день дослідів на фізіологічному розчині хлористого натрію. Дослід на кожному собаці проводили в обстановці тієї кімнати, в якій застосовували впливи для відтворення експериментального неврозу. На початку дослідів собаці пропонували їжу, від якої він відмовлявся в результаті неврозу. Потім собаці вводили метил-серотонін, після чого через 30 або 45 хв собаці знову пропонували ту саму їжу. Якщо собака не їв запропонованої їжі протягом 30 хв, дослід закінчувався. Заздалегідь у такому ж порядку проводили контрольні дослідів з введенням собаці фізіологічного розчину.

Результати досліджень

Собака Омега, вага 16,2 кг. Перші спостереження впливу метил-серотоніну при стійкому гальмівному стані були нами проведені у собаки Омеги. У цього собаки перед нашими дослідями була вироблена система харчових слинних умовних рефлексів (див. таблицю, А). Тоді тварина нормально з'їдала харчове підкріплення м'ясо-сухарним порош-

Вплив метил-серотоніну при стійкому гальмівному стані (Собака Омега)

Вплив метил-серотоніну при стикому гальмівному стані						
Час	Умовні подразники	Час ізольованої дії умовного подразника, в сек	Латентний період, в сек	Величина умовного рефлексу	Величина безумовного рефлексу	Примітка
				в краплях		

А

Дослід від 26.V 1966 р.

10 год 34 хв	Дзвоник	20	4	8	50	Їсть
10 год 49 хв	Світло	20	3	6	54	Їсть
10 год 44 хв	Метроном-120	20	8	7	49	Їсть
10 год 49 хв	Метроном-60(—)	20	2	1	—	
10 год 54 хв	Дзвоник	20	5	5	50	Їсть

Б

Дослід від 12.V 1968 р.

11 год 00 хв	Дзвоник	20	7	2	6*	Не їсть
11 год 05 хв	Світло	20	6	1	9	Не їсть
11 год 10 хв	Метроном-120	20	9	1	7	Не їсть
11 год 15 хв	Метроном-60(—)	20	6	1	—	
11 год 20 хв	Дзвоник	20		0	16	Не їсть

В

Дослід від 11.VII 1968 р.

9 год 39 хв	Дзвоник	20	3	9	47	Їсть
9 год 44 хв	Світло	20	4	7	46	Їсть
9 год 49 хв	Метроном-120	20	11	4	46	Їсть
9 год 54 хв	Метроном-60(—)	20	14	2	—	
9 год 59 хв	Дзвоник	20	4	9	47	Їсть

* Виділення слини відбувалось без прийому їжі.

ком. В дальшому їй протидали під шкіру розчин діє цього у собаки в обстановці цього стану, причому він або, почавши їсти, раптом лягаючи від поїдання м'яса. Умовні рефлексі при цьому їжі в камері утримувався. Ілюстрацією може служити Б). Метил-серотонін в дозі Після цього поведінка собою кінним і почав іноді поїдати собаці був вдруге введеніло більш виразну нормальну причому після дослідів він їсти м'ясо-сухарний порошок рефлексі. Для ілюстрації таблицю, В).

Собака Прима, вага 1 зшибка при даванні собакам їсти молоко в кімнаті на реакція на молоко збихарчові подразники нормальні ведені 7, 8, 13 і 15 травня ція на молоко. В наступні дослідом за 45 хв до давання серотонін у дозі 3 мг/кг, собака не їв молока, 3 і 600 мл, 17 червня — 600 і згодом собака постійно кімнати.

Собака Алмаз, вага 2 ка на м'ясо. В наступні дослідів розшибка. Дослідів з 18 червня 1970 р. — реакція тупні дні 19, 22 і 24 червня під шкіру 3 мг/кг метил і 24 червня 1970 р. м'яса з'їв 100 г м'яса.

Отже, як видно з результатів у собаках, після введення її нормальній харчовій реакції на ті види їжі, від яких собою

До цього ще слід додалась після введення її м'яса вість і загальмованість реакції риментатора і лаятися д

Обговор

Викладені результати у яких в обстановці експериментування від поїдання кобачення І. П. Павлова про експериментування стани нервових процесів

ком. В дальшому їй протягом трьох днів (2, 4 і 6 червня 1966 р.) вводили під шкіру розчин діетиламіду лізергінової кислоти (0,6 мл). Після цього у собаки в обстановці камери з'явилися ознаки сильного невротичного стану, причому він став неспокійним, відвертався від кормушки або, почавши їсти, раптом злякано відскакував від кормушки, відмовляючись від поїдання м'ясо-сухарного порошку і навіть свіжого м'яса. Умовні рефлекси при цьому знизились. Такий стан з відмовленням від їжі в камері утримувався у собаки близько двох років до травня 1968 р. Ілюстрацією може служити протокол одного з дослідів (див. таблицю, Б). Метил-серотонін в дозі 1 мг/кг був введений собаці 14 травня 1968 р. Після цього поведінка собаки в камері змінилась, він став більш спокійним і почав іноді поїдати запропонований корм. 19 червня 1968 р. собаці був вдруге введений метил-серотонін у дозі 3 мг/кг. Це викликало більш виразну нормалізацію поведінки собаки в обстановці камери, причому після досліду він жадібно з'їв їжу. В дальшому собака почав їсти м'ясо-сухарний порошок з кормушки і у нього відновились умовні рефлекси. Для ілюстрації наводимо протокол одного з дослідів (див. таблицю, В).

Собака Прима, вага 15,7 кг. 28 і 29 січня 1969 р. здійснена електрозшибка при даванні собаці молока. З 27 березня 1969 р. собака перестав їсти молоко в кімнаті, де була проведена електрозшибка. Негативна реакція на молоко зберігалась і після цього, хоч реакція на інші харчові подразники нормалізувалась. Досліди з даванням молока проведені 7, 8, 13 і 15 травня, і в усіх випадках відзначена негативна реакція на молоко. В наступні дні, а саме 22, 27 травня і 3 червня перед дослідом за 45 хв до давання молока собаці вводили під шкіру метил-серотонін у дозі 3 мг/кг, причому виявилось, що 22 і 27 травня 1969 р. собака не їв молока, 3 червня він з'їв 150 мл молока, 12 червня — 600 мл, 17 червня — 600 мл, 19 червня — 600 мл, 24 червня — 600 мл і згодом собака постійно з'їдав молоко в обстановці експериментальної кімнати.

Собака Алмаз, вага 22,4 кг. 8, 9 і 10 грудня здійснена електрозшибка на м'ясо. В наступні дні перестав їсти в кімнаті, де проведена електрозшибка. Досліди з даванням собаці 100 г м'яса провадились 12 і 18 червня 1970 р. — реакція негативна, собака не їв м'яса. В наступні дні 19, 22 і 24 червня за 30 хв до давання м'яса собаці вводили під шкіру 3 мг/кг метил-серотоніну. Виявилось, що собака 19, 22 і 24 червня 1970 р. м'яса не їв, 26, 30 червня, 3, 6 і 8 липня одразу з'їв 100 г м'яса.

Отже, як видно з результатів наших дослідів, проведених на трьох собаках, після введення їм метил-серотоніну настало стійке відновлення нормальної харчової реакції в обстановці експериментальної кімнати на ті види їжі, від яких собаки раніше відмовлялись.

До цього ще слід додати, що й загальна поведінка собак змінювалась після введення їм метил-серотоніну. Так наприклад, зникла млявість і загальмованість рухів, собаки стали жвавіше позирати на експериментатора і лащитися до нього.

Обговорення результатів досліджень

Викладені результати наших дослідів, проведених на трьох собаках, у яких в обстановці експериментальної кімнати проявилось стійке відмовлення від поїдання корму, можуть бути зрозумілі з точки зору вчення І. П. Павлова про експериментальні неврози, як про патологічні стани нервових процесів у вищих відділах центральної нервової систе-

ми, що настають в результаті перенапруження сили процесів збудження і гальмування та перенапруження їх рухливості.

Спостережувані нами у собаки Омєги зміни поведінки після введення діетиламідів лізергінової кислоти, коли він спочатку брав їжу, а потім кидав її і відскакував, очевидно, можна тлумачити як наслідок зіткнення процесів збудження і гальмування в центральній нервовій системі під впливом цієї токсичної речовини. Отже, головну причину походження невротичного стану у собаки Омєги, так само, як і у собак Прими і Алмаза можна вбачати у зіткненні основних нервових процесів. Внаслідок цього у наших собак настало перенапруження гальмівного процесу, що призводило до ослаблення внутрішнього гальмування з широкою іррадіацією його. Крім того, відбулося перенапруження рухливості нервових процесів, яке викликало патологічну інертність процесу внутрішнього гальмування. Всі ці порушення в результаті привели до зриву вищої нервової діяльності у собак у бік гальмування з негативною реакцією на обстановку досліду. Крім того, завдяки низхідним впливів з кори мозку на центри безумовного харчового рефлексу наставало відмовлення від поїдання тваринами їжі в обстановці кімнати, в якій проводились досліди.

Такий невроз з переважанням процесу гальмування, позначений за термінологією Яковлевої [6], як невроз другого виду, відрізняється стійкістю, причому різко порушена харчова безумовна реакція у таких собак може зберігатися протягом місяців і навіть років. Як показали дослідження, проведені в лабораторії Яковлевої, лікування цих неврозів другого виду дуже ускладнене. Наприклад, повне голодування собаки протягом одного — дев'яти днів не тільки не сприяє відновленню безумовного харчового рефлексу, а ще більше порушує вищу нервову діяльність. Лікування сном із застосуванням дуже активних сумішей снотворних речовин не може вилікувати даний вид неврозів. Застосування аміназину також не дає стійкого видужання.

Отже, ми вирішили застосувати для лікування неврозу у наших собак метил-серотонін, оскільки раніше проведені дослідження одного з нас [5] показали, що під впливом цієї речовини в корі головного мозку розвивалось позамежне гальмування зі змінами позитивних умовних рефлексів у вигляді зрівняльної і парадоксальної фаз і крім того розгальмовувався рефлекс на диференціальний подразник. Оскільки метил-серотонін не наркотик, а речовина, яка збуджує на початковій фазі центральну нервову систему, згадані зміни умовнорефлекторної діяльності наставали в результаті посилення активності центральної нервової системи. При лікуванні метил-серотонином наших собак такі зміни діяльності нервової системи могли сприяти виникненню у них зрушень у патологічній застійності гальмівного процесу. Крім того, дуже характерна властивість метил-серотоніну викликати розгальмування рефлексу на диференціальний подразник, очевидно, мала значення для зруйнування того гальмівного тимчасового нервового зв'язку, від якого залежала патологічна реактивність наших собак.

Описаний збіг результатів лікування собак з гальмівним невротичним станом, який розвинувся після введення антисеротонінової речовини — діетиламідів лізергінової кислоти, в результаті лікування собак з гальмівним невротичним станом після електрошмиби вказує на те, що у походженні даного виду патології вищої нервової діяльності безсумнівно відіграють роль серотонінергічні процеси. У зв'язку з цим доречно нагадати, що Гаддум [8] на підставі своїх досліджень назвав серотонін речовиною, «що стримує нас від божевілля». Згодом ця ідея дістала плідний розвиток у працях Вуллі [12]. В огляді літератури з пробле-

ми «Серотонін і мозок» Певічченія серотоніну.

Ми користувалися в на тоніном, який за фармаколог на відміну від нього добре у центральну нервову систему припинення застійного гальмівних введення їм метил-серотонічний інтерес.

1. Машковский М. Д., Рот
2. Машковский М. Д., Ар
3. Машковский М. Д.— Лей
4. Павлов И. П.— О типах
5. Цобкало Г. И.— В сб.: Ленинград, 1969, 190.
6. Яковлева Е. А.— Экспер.
7. Erspamer V.— Ricerca sci.
8. Gaddum J. цит. за [10].
9. Gessner P., Mc Isaac W
10. Page I.— In: The Structure III, 289.
11. Quadbeck G., Röhm E.—
12. Woolley D.— The Biochem.

CESSATION OF PERSISTENT SUPPRESSED STATE UNDER EFFECT

I. T. Kurtzin, G. Ya. Tsyobkalov, V. A. Pastukhov

Laboratory of Comparative Physiology, the I. P. Pavlov Institute of Physiology, USSR Academy of Sciences

A suppressed neurotic state in dogs was induced by repeated administration of lysergic acid and in two dogs Methyl-serotonin was injected subcutaneously. It appeared that after treatment the dogs passed and normal functions. The results of the experiments suggest a supposition in origin of stable suppressed state.