

УДК 616.891

**ПРО ВПЛИВ АНТИДЕПРЕСАНТІВ  
НА ВИЩУ НЕРВОВУ ДІЯЛЬНІСТЬ ТВАРИН У НОРМІ  
ТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕВРОЗІ**

3. М. Бобрицька

Лабораторія нейрофізіології та вищої нервової діяльності Харківського інституту неврології та психіатрії

Для лікування депресій, які трапляються при різних захворюваннях, широко застосовуються антидепресивні речовини, кількість яких неухильно збільшується, що потребує глибокого вивчення основних властивостей і механізмів дії нових препаратів. Важлива роль у цьому плаці відводиться експериментальним дослідженням, особливо вивченю впливу антидепресантів на вищу нервову діяльність у нормі і в умовах патології.

Ми вивчали вплив нових вітчизняних антидепресантів — інгібіторівmonoаміноксидази — сиднофену і індопану на вищу нервову діяльність тварин у нормі та при експериментальних неврозах.

**Методика досліджень**

Досліди проведенні на восьми собаках різних типів нервової системи та 10 кішках. Досліди на собаках проводились за секреторною методикою І. П. Павлова, рухово-захисним методом В. П. Протопопова, рухово-харчовим в умовах природного експерименту І. М. Аптера. Кішкам за допомогою угорського стереотаксичного апарату хронічно вживляли електроди в лобну і потиличну кору, в задній гіпоталамус і мезенцефалічну ретикулярну формацію головного мозку, індинферентним був електрод, закріплений в лобній пазусі. Координати розташування підкоркових структур визначали за атласом Джаспера і Аймон-Марсана з дальшим гістологічним контролем мозку по коагуляційних мітках. Застосувалось монополярне відведення біострумів.

Сиднофен вводили собакам в дозах від 0,25 до 2,5 мг/кг одноразово і в дозах 1; 1,5 мг/кг щодня на протязі 14 днів, а кішкам — у разових дозах від 1 до 10 мг/кг і систематично — 3; 6 мг/кг. Індопан собаки і кішки одержували в дозах від 0,1 до 3 мг/кг одноразово і в дозах 0,1; 0,25; 0,5 мг/кг систематично.

Дані оброблені статистично, електрограми піддавали гістографічній обробці.

**Результати досліджень**

Як видно з наших даних сиднофен у разових дозах, як правило, не змінював рухово-захисних та рухово-харчових рефлексів і стимулював, але не в усіх випадках, секреторні умовні рефлекси (1 і 1,5 мг/кг).

При систематичному застосуванні сиднофену (1 і 1,5 мг/кг) відзначено, як правило, посилення збуджувального процесу, а в ряді випадків і поглиблення внутрішнього гальмування у собак в умовах станкового експерименту. Дія систематичних введень сиднофену на рухово-харчові умовні рефлекси була слабо виражена.

При щоденному введенні сиднофену відзначено рухове та емоційне збудження тварин, яке полягало в посиленні їх рухової активності, появі міжсигнальних реакцій, грайливості, гавканні, скавучанні тощо.

При вивченні впливу індопану на вищу нервову діяльність здорових собак виявилась передусім чітка залежність функційного стану кори і підкоркових утворень мозку від дози препарату. Менші дози — 0,1—0,25 мг/кг (у двох собак також дози 0,5—1 мг/кг) — сприяли посиленню збуджувального процесу, а в деяких випадках і поглибленню внутрішнього гальмування. Індопан у дозах 1; 1,5; 2,5 мг/кг (інколи 0,25; 0,5 мг/кг) викликав порушення вищої нервової діяльності тварин, які проявлялись у зниженні умовних рефлексів, випадні рефлексів на окремі подразники, розвитку фазових станів.

Однакові дози індопану нерідко по-різному впливали на вищу нервову діяльність собак, обслідуваних за однією й тією методикою, що можна пояснити різницею типологічних особливостей нервової системи тварин. Як правило, у собак слабкого і збудливого типів нервової системи зміни вищої нервової діяльності виявлялись при введенні менших доз і відзначалися більшою виразністю.

Слід сказати, що стимулюючий ефект оптимальних доз індопану більш чітко проявлявся на фоні зниженого тонусу кори при досить глибоких порушеннях умовнорефлекторної діяльності.

Менші дози індопану (0,1—0,5 мг/кг) звичайно не впливали на загальну поведінку собак. При збільшенні доз індопану у тварин спостерігалось рухове і емоційне збудження, яке потім змінювалось загальною руховою загальмованістю на фоні дії великих доз препарату (1,5—2,5 мг/кг). Ці зміни в загальній поведінці тварин звичайно узгоджувались зі змінами їх умовнорефлекторної діяльності: неглибокі її порушення при введенні середніх доз індопану звичайно супроводжувались посиленням рухової та емоційної активності собак, а глибоке гальмування умовнорефлекторної діяльності при введенні великих доз препаратора частіше поєднувалось із загальною руховою загальмованістю тварин.

Електроенцефалографічні дослідження на кішках показали, що сиднофен і індопан викликають істотні зміни біоелектричної активності кори великих півкуль, заднього гіпоталамуса та мезенцефалічної ретикулярної формaciї середнього мозку, характер, глибина і тривалість яких залежать від препарату, застосованої дози, способу введення речовини та похідного фону коливання біопотенціалів.

Сиднофен у всіх випробуваних дозах від 1 до 10 мг/кг викликав прискорення ритміки, зниження амплітуди біопотенціалів, посилення реакцій на застосування функціональних навантажень. Зрушення спектра ЕЕГ під впливом сиднофену свідчить про активуючий вплив препаратору на десинхронізуючі механізми мозку (ростральний відділ мосту, задній гіпоталамус, ретикулярна формaciя покришки середнього мозку).

Ефект дії сиднофену зростав з підвищенням дози. Найбільш виразні зміни біоелектричної активності відзначались у кішок під впливом сиднофену в дозі 10 мг/кг: відбувалась заміна ведучого ритму частими низьковольтними коливаннями, особливо чітко вираженими у підкоркових відведеннях. (рис. 1).

Індопан тільки в малих дозах (0,1—0,2 мг/кг) викликав реакцію активації у всіх досліджуваних відділах мозку. Підвищення доз індопану сприяло зниженню реактивності кори і підкоркових центрів, розвитку в них гальмівного стану (Рис. 2).

Зміни біоелектричної активності головного мозку кішок під впливом сиднофену і індопану здебільшого мали ту ж спрямованість, яка була виявлена при вивченні дії препаратів на вищу нервову діяльність тварин. Проте чітко виражена дія сиднофену на біоелектричну активність

виявлялась у більш високі норефлекторні діяльністі.

Про вплив сиднофену підкорки свідчать зміни г. вин. Сиднофен сприяв по-

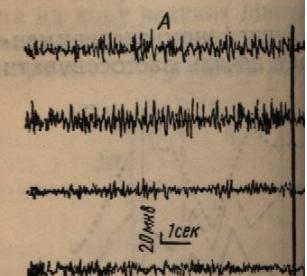


Рис. 1. Вплив одноразових доз сиднофена на електроенцефалограму кішки. Значення кривих (зверху вниз): ламуса і мезенцефалічної ретикулатури після введення сиднофена.

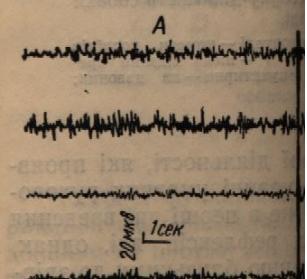


Рис. 2. Вплив одноразових доз індопану на електроенцефалограму кішки.

настороженості, агресивності, хвильові активності, млявіскувались із змінами біоелектричності, при введенні великих доз виявлялися на поведінку тварин.

Наступним етапом є підвищення ритміки та амплітуди гальмування у шестиднівного. Ми відтворювали зразки з дозами 0,1—0,2 мг/кг, які відповідали змінам біоелектричності, характеру та тривалості дії одного з основних функціональних навантажень мозку. Підвищення активності мозку відзначалося змінами біоелектричності, характеру та тривалості дії одного з основних функціональних навантажень мозку.

У всіх собак був відмінний вплив сиднофену на процеси гальмування та активності мозку. Проте, у одних собак відмінний вплив сиднофену на процеси гальмування та активності мозку.

вищу нервову діяльність здорово вплинула на функційний стан кори препаратору. Менші дози — 0,1—0,5—1 мг/кг — сприяли посиленню випадках і поглибленню внутрішнього; 1; 1,5; 2,5 мг/кг (інколи 0,25; нервової діяльності тварин, які рефлексів, випаданні рефлексів на танів.

о-різноманітно впливали на вищу нервову діяльність тварин, що їх особливості нервової системи і збудливого типу нервової діяльності виявлялись при введенні менших

ефект оптимальних доз індопану зумисного тонусу кори при досить глибокій діяльності.

м/кг) звичайно не впливали на занадто великі дози індопану у тварин спостеріжно яке потім змінювалось загальною діяльності: неглибокі дози порушили звичайно супроводжувались збудливості собак, а глибоке гальмування при введенні великих доз препаратора руховою загальному відсутністю

змін на кішках показали, що сиднофен сприяє біоелектричній активності комісаріального та мезенцефалічної ретикулярної систем, глибина і тривалість яких доз, способу введення речовини залежать від величини доз.

дозах від 1 до 10 мг/кг викликав збудженням біопотенціалів, посиленнями навантажень. Зрушения спектрів проактивуючий вплив препаратору (ростральний відділ мосту, місця покришки середнього мозку). Підвищенням доз. Найбільш виразні зміни виявлялись у кішок під впливом заміна ведучого ритму частими, чітко вираженими у підкоркових

(0,1—0,2 мг/кг) викликав реакцію відповідно до індопану. Підвищення доз індопану кори і підкоркових центрів, розташованих в мозку кішок під впливом

головного мозку кішок під впливом або ту ж спрямованість, яка була вищу нервову діяльність тварин на біоелектричну активність

### Про вплив антидепресантів на вищу нервову діяльність

виявлялась у більш високих дозах, ніж це мало місце при вивченні умовно-рефлекторної діяльності собак.

Про вплив сиднофену та індопану на рухові та емоційні центри підкорки свідчать зміни поведінки кішок при введенні їм згаданих речовин. Сиднофен сприяв появлі у кішок рухового збудження, полохливості.

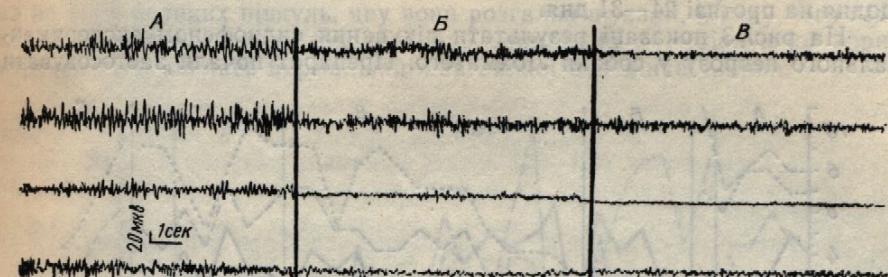


Рис. 1. Вплив одноразового введення сиднофену (10 мг/кг) на ЕЕГ кішки. Значення кривих (зверху вниз): ЕЕГ лівих лобної і потиличної ділянок кори, заднього гіпоталамуса і мезенцефалічної ретикулярної формізації. А — до введення сиднофену; В — через 4 год 30 хв після введення.

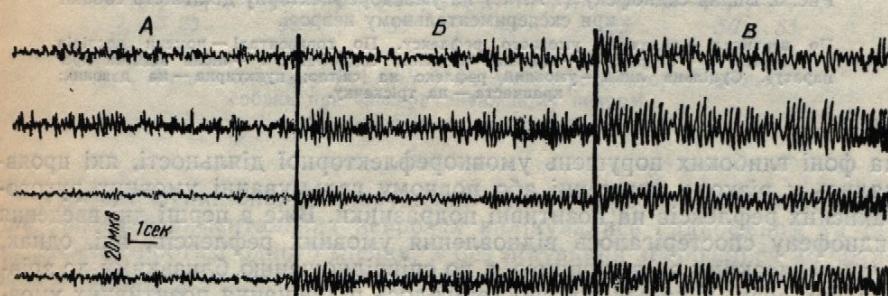


Рис. 2. Вплив одноразового введення індопану (3 мг/кг) на ЕЕГ кішки. Значення кривих див. на рис. 1. А — до введення препаратору; Б — через 5 хв після введення; В — через 1 год після введення.

настороженості, агресивності. Індопан, навпаки, викликав зниження рухової активності, млявість, загальному відсутністю. Ці зміни поведінки зумисаріальної активності і проявлялись переважно при введенні великих доз препараторів, менші дози, як правило, не впливали на поведінку тварин.

Наступним етапом наших досліджень було утворення експериментального неврозу у шести собак і лікування його сиднофеном та індопаном. Ми відтворювали зрушения вищої нервової діяльності собак шляхом тривалого (від одного до шести місяців) застосування різноманітних функціональних навантажень, які сприяли ослабленню сили та рухливості основних нервових процесів тварин. Використовували такі способи: зшибки основних нервових процесів, подовження диференцірованості, зміна стереотипу, дуже сильний подразник, постановка дослідів в умовах затемнення тощо.

У всіх собак був відтворений експериментальний невроз з переважанням процесу гальмування: відзначалось ослаблення збуджувального процесу і розвиток позамежного гальмування в корі головного мозку. Проте, у одних собак невротичний стан був більш глибоким: повне гальмування умовно-рефлекторної діяльності супроводжувалось

загальною руховою загальмованістю. У інших тварин менш виразне гальмування умовних рефлексів поєднувалось з підвищеним руховим збудженням.

Для лікування експериментальних неврозів застосовували сиднофен ( $1-1,5 \text{ мг}/\text{кг}$ ) та індопан ( $0,1-0,25 \text{ мг}/\text{кг}$ ), які вводили тваринам щодня на протязі 24-31 днів.

На рис. 3 показані результати лікування сиднофеном експериментального неврозу у собаки Лохматого. Препарат почали застосовувати

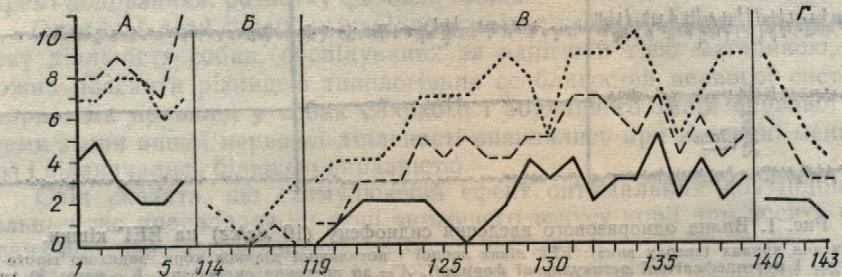


Рис. 3. Вплив сиднофену ( $1 \text{ мг}/\text{кг}$ ) на умовнорефлекторну діяльність собаки при експериментальному неврозі.

По вертикальні — величина умовного рефлексу. По горизонтальні — номери дослідів (А — норма; Б — невроз; В — щоденне введення сиднофену; Г — після відміни препарату). Суцільна лінія — умовний рефлекс на світло; пунктирана — на дзвінок; крапчаста — на тріскачку.

на фоні глибоких порушень умовнорефлекторної діяльності, які проявлялись у різкому зниженні або повному гальмуванні умовних рухово-захисних рефлексів на позитивні подразники. Вже в перші дні введення сиднофену спостерігалось відновлення умовних рефлексів, які, однак, були невисокими за величиною, а по співвідношенню близькими до зрівняльної фази. У дальнішому спостерігалось підвищення позитивних умовних рефлексів і нормалізація їх силових відношень. Сиднофен сприяв поліпшенню загальної поведінки собаки: зменшилось рухове збудження, зникли задишка під час досліду, гавкання, скавучання, негативне ставлення до умов експерименту, які мали місце у собаки в невротичному стані.

На рис. 4 наведені результати застосування індопану при експериментальному неврозі у собаки Буяна (рис. 4). Стан вищої нервової діяльності при неврозі у Буяна характеризувався майже повним гальмуванням умовнорефлекторної діяльності, яке поєднувалось із загальною руховою загальмованістю, зі зниженням харчового збудження, з наявністю негативної реакції на умову досліду. Введення на такому фоні вищої нервової діяльності індопану ( $0,1 \text{ мг}/\text{кг}$ ) сприяло відновленню рефлексів на сильні (звукові) подразники вже на третій день, а на слабкий подразник — на дев'ятий день прийому препарату. В процесі лікування спостерігалась хаотичність в умовнорефлекторній діяльності Буяна: умовні рефлекси то знижувались, то підвищувались, спостерігались фазові явища у вигляді зрівняльної та парадоксальної фаз. Проте наприкінці періоду лікування умовні рефлекси досягли нормальних показників і навіть перевишили їх, фазові явища зникли, поведінка повністю нормалізувалася.

Отже, систематичне введення сиднофену та індопану собакам з експериментальним неврозом, який характеризувався переважанням процесу гальмування, ослабленням збуджувального процесу і розвитком

позамежного гальмування лікуванню тварин. Згаданість собак-невротиків, п спочатку нормалізувалась ведінкові реакції. Очевидно, на кору великих півкуорка потрапляла знову виразом чого явилась но-

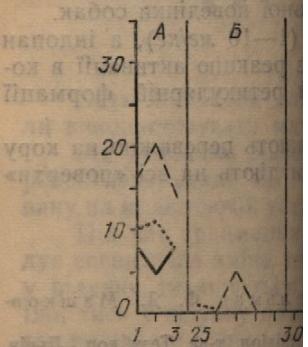


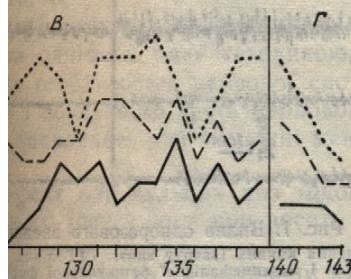
Рис. 4. Вплив індопану на умовнорефлекторну діяльність собаки Буяна.

Глибокі функціональні при експериментальному неврозі показали, що дозами центральної нервової системи чітко проявляється переважанням процесу га-

Сиднофен є більш слабким в порівнянні з індопаном, при застосуванні навіть у великі дози, показали, що він сприяє відновленню умовнорефлекторної діяльності, стимулюючи центральну нервову систему, якщо застосовувати в психотропній дозі, навіть в напруженістю. Слід тільки застосуванням препарату, оскільки він сприяє активності, страху,

Індопан дає добре відповідь на застосування при дозі  $0,1 \text{ мг}/\text{кг}$ , яка відповідає мінімальній дозі його у  $10 \text{ мг}/\text{кг}$ . Відбувається ослаблення нервової діяльності, а також порушення сонних фаз. Особливістю застосування індопану є те, що він сприяє відновленню умовнорефлекторної діяльності, стимулюючи центральну нервову систему, якщо застосовувати в психотропній дозі, навіть в напруженістю. Слід тільки застосуванням препарату, оскільки він сприяє активності, страху,

інших тварин менш виразне гальмується з підвищеним руховим збудженням неврозів застосовували сиднофен ( $0,25 \text{ мг/кг}$ ), які вводили тваринам кукування сиднофеном експериментально. Препарат почали застосовувати



оноврефлекторну діяльність собаки зуму неврозі.

у. По горизонталі — номери дослідів на сиднофену; Г — після відміни препарата на світло; пунктира — на дзвінок; тріскачку.

флекторної діяльності, які проявляють гальмування умовних рухово-відношень. Вже в перші дні введення умовних рефлексів, які, однак, піввідношенню близькими до зрівноваження позитивних умовних відношень. Сиднофен сприяє зменшенню рухового збудження, аня, скавучання, негативне становлення місце у собаки в невротичному

стосування індопану при експериментальному неврозі (рис. 4). Стан вищої нервової діяльності розгальмувався майже повним гальмуванням, яке поєднувалось із загальною харчовою збудженням, з наявністю. Введення на такому фоні ( $0,1 \text{ мг/кг}$ ) сприяло відновленню руху на третій день, а на слабкому препарату. В процесі лікування нервової діяльності Буято підвищувались, спостерігались а парадоксальної фаз. Проте на-ефекти досягли нормальних повідомлень вищої зникли, поведінка повністю

норму та індопану собакам з експериментальним процесом і розвитком

### Про вплив антидепресантів на вищу нервову діяльність

позамежного гальмування у корі головного мозку, сприяло повному вилікуванню тварин. Згадані препарати стимулювали вищу нервову діяльність собак-невротиків, посилюючи їх основні нервові процеси, причому спочатку нормалізувалась умовнорефлекторна діяльність, а пізніше поведінкові реакції. Очевидно, дія препаратів насамперед була спрямована на кору великих півкуль, яку вони розгальмували, в силу чого підкорка потрапляла знову під контроль нормально функціонуючої кори, виразом чого явилася нормалізація загальної поведінки тварин.

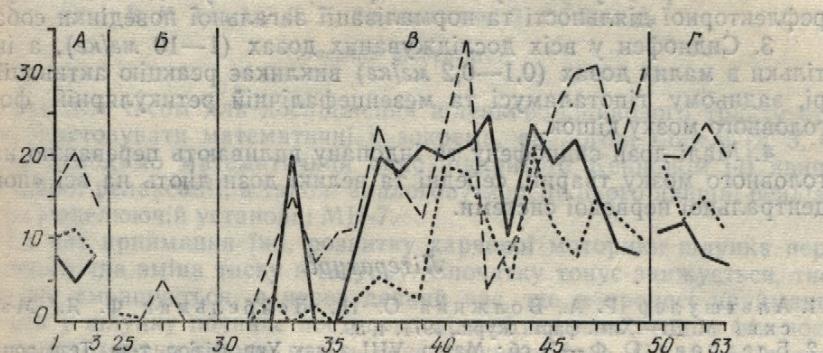


Рис. 4. Вплив індопану ( $0,1 \text{ мг/кг}$ ) на умовнорефлекторну діяльність собаки при експериментальному неврозі.

Умовні позначення див. рис. 3.

Глибокі функціональні порушення вищої нервової діяльності тварин при експериментальних неврозах вилікувались сиднофеном та індопаном на протязі одного місяця, а без лікування зберігалися до чотирьох місяців.

Проведені дослідження по вивченю впливу сиднофену та індопану на вищу нервову діяльність тварин в нормі та при експериментальному неврозі показали, що обидва препарати є досить хорошими тонізаторами центральної нервової системи, стимулюючий вплив яких особливо чітко проявляється при патологічних станах, що характеризуються переважанням процесу гальмування.

Сиднофен є більш слабким стимулятором центральної нервової системи в порівнянні з індопаном, його дія більш м'яка, не дає ускладнень, при застосуванні навіть у великих дозах не викликає порушень умовнорефлекторної діяльності. В цьому полягає його перевага перед іншими стимуляторами центральної нервової системи. Сиднофен можна з успіхом застосовувати в психіатричній практиці при лікуванні неглибоких депресій, навіть якщо вони супроводжуються підвищеною емоційною напруженістю. Слід тільки додержуватись обережності при збільшенні доз препарату, оскільки в деяких випадках може мати місце підвищена рухова активність, страх, настороженість і навіть агресивність.

Індопан дає добре виражений розгальмувальний ефект, проте його слід застосовувати при депресивних станах в дуже малих дозах (оптимальна доза його у 10 разів менша, ніж сиднофену), при збільшенні доз відбувається ослаблення основних нервових процесів, розвиток гальмівного стану, а також порушення координації рухів, тремор, діарея.

### Висновки

1. Сиднофен та індопан при систематичному застосуванні стимулюють вищу нервову діяльність собак, особливо, при зниженному тонусі кори головного мозку. Оптимальною дозою сиднофену є 1—1,5 мг/кг, індопану — 0,1—0,25 мг/кг.

2. Щоденне на протязі одного місяця застосування сиднофену та індопану в оптимальних дозах при експериментальному неврозі з переважанням процесу гальмування сприяє стійкому відновленню умовно-рефлекторної діяльності та нормалізації загальної поведінки собак.

3. Сиднофен у всіх досліджуваних дозах (1—10 мг/кг), а індопан тільки в малих дозах (0,1—0,2 мг/кг) викликає реакцію активації в корі, задньому гіпоталамусі та мезенцефалічній ретикулярній формaciї головного мозку кішок.

4. Малі дози сиднофену та індопану впливають переважно на кору головного мозку тварин, середні та великі дози діють на всі «поверхи» центральної нервової системи.

### Література

- Альтшулер Р. А., Волжина О. Н., Лейбельман Ф. Я., Машковский М. Д.—Хим. фарм. журн., 1971, 4, 59.
- Бледнова О. Ф.—В сб.: Матер. VIII з'їзду Укр. фізіол. т-ва. Тези доп., Львів, 1968, 43.
- Боздуган З. М.—В сб.: Матер. VIII з'їзду Укр. фізіол. т-ва. Тези доп., Львів, 1968, 49.
- Кривицкая Г. Н., Меринг Т. А.—Журн. высш. нервн. деят., 1966, 16, 4, 648.
- Леонова Ю. И.—В сб.: Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию. Тез. докл., М., 1968, 110.
- Машковский М. Д., Трубицына Т. К.—Журн. невропат. и психиатр., 1963, 63, 1, 72.
- Пескова М. В.—В сб.: Психич. заболев. с шизофреническими картинами и шизофрения, Куйбышев, 1964, 152.
- Попова Е. Н.—Журн. невропат. и психиатр., 1967, 67, 1, 125.
- Рождественская Г. Г.—В сб.: Матер. IV научн. конфер. физиол. биохим. и фармакол. Зап. сиб. об'един., М., 1969, 833.
- Рощина Л. Ф., Машковский М. Д.—Журн. невропат. и психиатр., 1963, 63, 11, 1679.
- Рощина Л. Ф.—Журн. Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 4, 394.
- Німвіч Е.—Psychopharmacol. Abstracts, 1961, 1, 25.
- Vane J., Coller H., Sogne S. et al.—Nature, 1961, 191, 1068.

Надійшла до редакції  
11.XII 1972 р.

### ON THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON THE HIGHER NERVOUS ACTIVITY OF ANIMALS IN NORM AND WITH EXPERIMENTAL NEUROSIS

S. M. Bobritskaya

Laboratory of Neurophysiology and Higher Nervous Activity, Institute of Neurology and Psychiatry

#### Summary

Effect of single and systematic doses of indopan and sydnofen was studied as applied to the dog higher nervous activity by the method of conditioned reflexes and on the bioelectric activity of the cortex and subcortical formations of the cat brain. Regularities in the animal higher nervous activity changes were found, depending on the preparation, its dose, type of the dog nervous activity initial functional state and peculiarities of the applied investigation procedures.

### МАТЕМАТИЧНА

В. М. Ільї

Останнім часом для використовувати математичні методи в рецептивній релаксації, використовуючи на моделюючій установці. Під час приймання дуге специфічна зміна тиску у шлунку зменшується, іжі, тиск у шлунку починає вихідного рівня і може приймання іжі відзначається тиску визначається подекома на пре- та інтра.

Характер зміни тиску показують експериментальні часу і функцію просторової змінні системи вважають ординат, тобто  $U = i(x)$ , у хідних, аналіз яких погодження моделі, ми показуємо в кожний даний момент дозволяє скористуватися.

Основні аксіоматики:

1. Процес прийому (також), а як неперервні часу одного ковтка і в останній час значно більшого сигналу, який мими ковтками, не зміниться.

2. Інтенсивність нервів лінійно залежить від тиску — іжею,  $U \sim kt$ . Поля іжею встановлює залежить від параметрів якостей, фізичних властивостей.

3. Щоб уникнути поняття «смакові якості», значення  $U_0$  залежить від параметру  $\alpha$  — коефіцієнт, який залежить від стиснення). окремі значення