

LSD 1274

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ имени И. П. ПАВЛОВА

Н. А. НИКОЛОВ

С. 24-28 (31) < 5X.

**ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ
И АКТГ НА КОРТИКО-ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ЛЕНИНГРАД
1964

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ имени И. П. ПАВЛОВА

Н. А. НИКОЛОВ

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ
И АКТГ НА КОРТИКО-ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ЛЕНИНГРАД
1964

Из лаборатории кортико-висцеральной физиологии и патологии (заведующий — проф. И. Т. Курцин) Института физиологии им. И. П. Павлова Академии наук СССР (директор — акад. В. Н. Черниговский) и кафедры патофизиологии высшего медицинского института им. И. П. Павлова г. Пловдива (Народная Республика Болгария).

Научный консультант — доктор медицинских наук, профессор И. Т. КУРЦИН.

Официальные оппоненты: член-корр. АН Арм. ССР профессор, доктор мед. наук А. И. КАРАМЯН, доктор биол. наук, профессор В. К. КРАСУСКИЙ, доктор мед. наук, профессор Г. И. ЦОБКАЛО.

Защита состоится на заседании Ученого совета Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР (Ленинград, наб. Макарова, д. 6).

Автореферат разослан „ ————— “ ————— 1964 г

В современной биологии и медицине, как и во всей истории естествознания, идет непрерывная идеологическая борьба между прогрессивными и реакционными учениями. Идея нервизма, созданная С. П. Боткиным, И. М. Сеченовым, И. П. Павловым, Н. Е. Введенским и А. А. Ухтомским, является теоретической основой физиологии и медицины в СССР и других социалистических странах.

Кортико-висцеральная теория К. М. Быкова и И. Т. Курцина является конкретным приложением идей И. П. Павлова в клинике внутренних болезней. В настоящее время, благодаря бурному расцвету нейрофизиологии, эндокринологии, энзимологии и других дисциплин, кортико-висцеральная теория дополняется и развивается; а ряд ее положений о патогенезе заболеваний уточняется, исходя из последних достижений науки. Так, например, много нового в нейрофизиологию внесли Мегун (H. W. Magoun, 1958), Моруци (G. Moruzzi, 1954), П. К. Анохин (1957) и другие исследователи, которые раскрыли функции ретикулярной формации среднего мозга и ее участие в осуществлении различных форм нервной деятельности. Несомненный вклад в науку внес также Ганс Селье (Hans Selye, 1948), который выдвинул и обосновал учение о стрессе, о значении гормонов коры надпочечников и передней доли гипофиза в адаптации организма и в патогенезе многих болезней.

«Стероидная» волна в медицине — эра начальных приложений глюкокортикоидных гормонов и АКТГ — создала не-правильные лечебные иллюзии у одних и дала возможность другим утверждать, что гормональная система является основным и самостоятельным регулятором функций организма.

Для того, чтобы подтвердить или отвергнуть эти положения, были проведены исследования, которые показали, что гормоны являются важным промежуточным звеном, участвующим в сложных цепных рефлекторных реакциях организма. Настоящий труд имеет целью показать влияние глюкокортикоидных гормонов и АКТГ на различные звенья кортико-висцеральных взаимоотношений. Для этого было исследовано:

1. Влияние глюкокортикоидных гормонов и АКТГ на высшую нервную деятельность.

2. Влияние гидрокортизона на биоэлектрическую активность некоторых корковых и подкорковых нервных центров.

3. Влияние гидрокортизона и АКТГ на спинномозговые нервные центры и пути.

4. Влияние гидрокортизона и АКТГ на интерорецепторы тонкого кишечника.

5. Влияние гидрокортизона на кортико-висцеральные взаимоотношения в норме, при экспериментальном неврозе и экспериментальном лизергиновом «психозе» у собак.

Для опытов было использовано 9 кроликов с хронически вживленными электродами и 60 собак, из которых 39 имели выработанные условные рефлексы, 5 — хронически вживленные электроды в спинном мозгу, 4 были использованы только для исследования вегетативных функций, а 12 — для инъекции гормонов или LSD-25 и наблюдения за изменением поведения. Кроме того, было проведено 40 острых опытов на кошках.

Влияние глюкокортикоидных гормонов и АКТГ на высшую нервную деятельность

Впервые экспериментальные исследования по изучению влияния желез внутренней секреции на высшую нервную деятельность были поставлены великим русским физиологом И. П. Павловым.

Под непосредственным руководством Павлова был выполнен ряд исследований, имеющих целью выяснение роли гормонов в процессах возбуждения и торможения в коре головного мозга (М. М. Губергриц, 1917; И. С. Розенталь, 1922; Д. С. Фурсиков, 1922; Е. М. Крепс, 1924; В. М. Архангельский, 1931 и др.).

Эти и последовавшие за ними исследования раскрыли многое в механизмах воздействия гормонов на высшую нервную деятельность. Выяснилось, что гормоны гипофиза являются важными факторами для мозговой деятельности (В. Я. Кряжев, 1932; Э. А. Асратян, 1936; А. К. Добрканская, 1953; М. Г. Малкина и А. В. Архангельский, 1956 и др.). В результате работ других авторов (Н. М. Юрман, 1929; Р. К. Бо-рукаев, Н. И. Артюхина, 1959) было установлено значение надпочечниковых желез в обеспечение баланса нервных процессов, протекающих в коре головного мозга, а именно, было доказано, что после частичной адреналэктомии у собак развивается торможение условнорефлекторной деятельности.

Опыты по изучению влияния некоторых гормонов гипофизо-надпочечниковой системы на организм мы начали ставить в 1954 г. Они показали, что гормоны гипофизо-надпочеч-

никовой системы возбуждают кору головного мозга. В свою очередь Д. А. Бирюков (1955), на основании экспериментов, пришел к весьма интересному и убедительному заключению о двухфазном действии этих гормонов: фазы возбуждения и фазы торможения. Другие исследователи, как например С. П. Пышина (1956), Лишак, Медгези, Тени и Зорени К. Lissak, P. Medgyesi, I. Tény, I. Zörenyi (1958), В. И. Западнюк (1958), Б. Б. Вознесенский (1960), С. Н. Раева (1961), Х. И. Сейфула (1961), занимаясь изучением влияния АКТГ и кортизона на высшую нервную деятельность, тоже пришли к выводу о возбуждающем действии оптимальных доз этих гормонов и о тормозном действии больших доз.

Основной целью данной части нашей работы являлось выяснение влияния различных доз АКТГ и глюкокортикоидных гормонов, вводимых различными путями, на высшую нервную деятельность. Под наблюдением находились 28 собак с выработанными условными рефлексами.

а) Значение доз гормонов для получения определенного эффекта

В результате исследований, проведенных на 9 собаках, было установлено, что для получения того или другого эффекта со стороны высшей нервной деятельности большое значение имеет доза вводимого гормона. Так, например, разовое применение внутримышечно кортизона-ацетата в условно называемой малой дозе (0,15—0,25 мг/кг веса тела) вызвало явление возбуждения высшей нервной деятельности.

Средняя доза (1 мг/кг веса) у некоторых собак возбуждала, у других — тормозила деятельность коры головного мозга. Большая доза (2 мг/кг веса) у большинства собак вызвала угнетение высшей нервной деятельности. Эти опыты показали, что в малой дозе кортизон способствовал повышению тонуса коры головного мозга, что выражалось в нарастании условных рефлексов и углублении дифференцировочного торможения. Большая же доза тормозила положительные условные рефлексы, удлинила их латентный период, растормаживала дифференцировочное торможение и уменьшала безусловное выделение слюны.

Опыты, проведенные на собаках, которым внутримышечно вводилось 0,25, 0,5, 1,0 и 2 мг/кг веса АКТГ, показали аналогичные результаты: доза 0,25 мг/кг веса повышала некоторые условные рефлексы и углубляла дифференцировку, с увеличением дозы до 0,5 и 1 мг/кг веса условные рефлексы повышались, а затем понижались, или, наоборот, понижались вначале, а затем наступало увеличение их величины. Большая доза, а именно 2 мг/кг веса АКТГ, вызывала только понижение условных рефлексов.

При этих опытах наблюдались фазовые явления в высшей нервной деятельности (уравнительная, парадоксальная, наркотическая и др. фазы), проявляющиеся либо при повышенной (фазовые явления при возбуждении), либо при пониженной (фазовые явления при торможении высшей нервной деятельности) возбудимости коры головного мозга. Полученные нами данные говорят о том, что с увеличением применяемой дозы обоих гормонов, явления возбуждения сменяются явлениями торможения высшей нервной деятельности.

Изменения высшей нервной деятельности наблюдались не только в день применения гормонов, а также и в следующие дни на протяжении двух недель. Наиболее длительные изменения наступали в дифференцировке.

б) Влияние глюкокортикоидных гормонов в зависимости от типа нервной системы

Известно, что различные раздражители (химические, физические и биохимические) проявляют свое действие в зависимости от типа нервной системы организма. Опыты, проведенные на трех собаках с различной силой нервных процессов, показали четкую зависимость эффектов разных доз дельта-кортизона от силы нервных процессов. Типологические особенности нервной системы у собак определялись нами по методике В. К. Красуского.

Собака Боян имела слабые, но уравновешенные нервные процессы (коэффициент уравновешенности равен 0,09). Дельта-кортизон, применяемый *per os* у этой собаки в дозе 0,008 мг/кг веса, возбуждал высшую нервную деятельность, а в дозе 0,032 мг/кг веса, т. е. в 4 раза большей, вызвал торможение. Диапазон доз, вызывающих возбуждение — торможение высшей нервной деятельности, был слишком узким.

У собаки Жан средней силы нервных процессов — (коэффициент уравновешенности равен 0,24) и инертной их характеристикой (И-1) дельта-кортизон, применяемый *per os* вызывал эффект возбуждения в дозе с 0,05 до 10 мг/кг веса, и тормозной эффект при дозе 50 мг/кг веса, т. е. порог возбуждения оказался в 6 раз выше, чем у собак слабого типа (Боян). Доза дельта-кортизона, которая еще вызывала возбуждающий эффект, была в 1250 раз выше, чем у Бояна. Доза, оказывающая торможение у Жана, была в 1562 раза выше, чем подобная доза у собаки Боян.

У собаки Гуджук, сильного инертного типа нервной системы (коэффициент уравновешенности равен 0,35), доза дельта-кортизона 0,003 мг/кг веса, применяемая *per os*, оказала возбуждающее действие, а следующие дозы, включая до 60,6 мг/кг веса, влияли только на дифференцировку, рас-
тормаживая ее в той или другой степени, или нарушая закон

силовых отношений, вызывая уравнительную и парадоксальную фазы. Торможение высшей нервной деятельности не развивалось, хотя и применялись очень большие дозы дельта-кортизона.

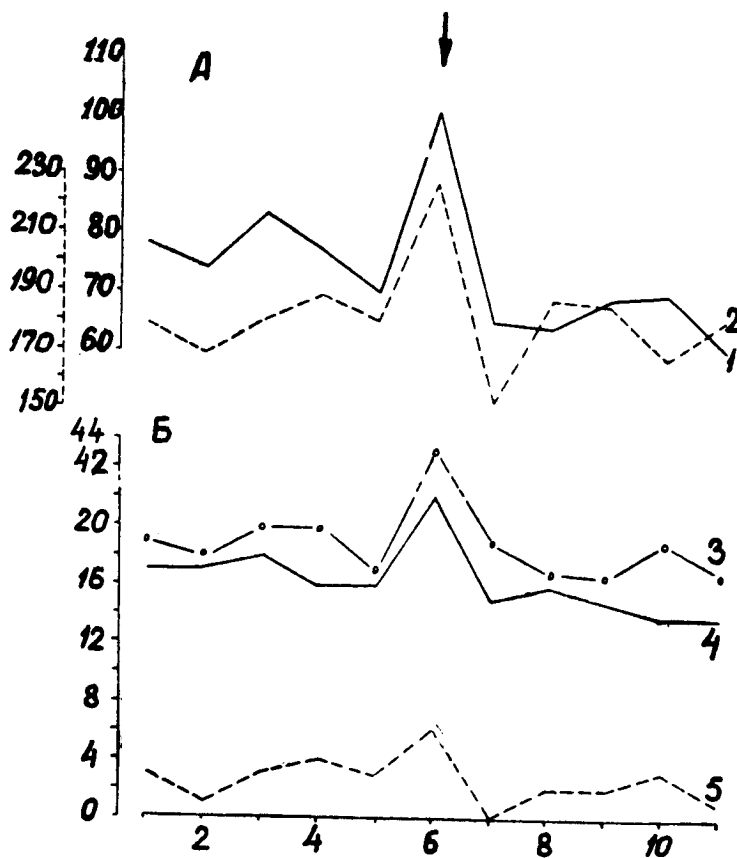


Рис. 1. Изменения в высшей нервной деятельности при введении дельта-кортизона: по ординате — слюноотделение в каплях, по абсциссе — дни опытов. А — непрерывная линия — условное слюноотделение, прерывистая линия — безусловное слюноотделение. Б — слюноотделение отдельных условных рефлексов.

1 — сумма положительных условных рефлексов за 1 день опыта; 2 — сумма безусловных рефлексов за 1 день опыта; 3 — условный рефлекс зуммер; 4 — условный рефлекс — метроном 120; 5 — условный рефлекс — метроном 60 (дифференцировка).

Стрелка — за 30 минут до опыта собака получила рег ос 2,5 мг/кг веса тела дельта-кортизон.

Результаты исследования показали, что организм с сильным типом нервной деятельности в то же время является и

наиболее резистентным к гормональным воздействиям. Но не только тип нервной системы имеет значение. Вариации силы нервных процессов у одного и того же типа нервной системы определяют реактивоспособность организма к глюкокортикоидным гормонам. Это было установлено на 2-х собаках, принадлежащих к слабому типу нервной системы, однако одна из них относилась к слабой вариации, а другая — к «сильному варианту» слабого типа. Собака Анда принадлежала к «слабому варианту» слабого типа. Нервные процессы у нее были не вполне уравновешены (коэффициент уравновешенности равен 0,2). Подвижность нервных процессов по В. К. Красускому равна X—2.

У собаки Тигр нервные процессы были уравновешены (коэффициент уравновешенности равен 0,09), но инертные (И-2).

Этим собакам внутривенно вводился гидрокортизон-геми-сукциант. Оказалось, что у «слабого варианта» слабого типа этот гормон в дозе 0,18 мг/кг веса, вводимый в течение 8 дней, вызывал статистически достоверное уменьшение условного слюноотделения ($P < 0,05$), тогда как у «сильного варианта» уменьшение условного слюноотделения статистически является недостоверным. Применение гидрокортизона в два и три раза больших дозах (0,32 и 0,54 мг/кг веса) так же не вызвало статистически достоверного понижения условного и безусловного слюноотделения.

Таким образом было выявлено весьма важное значение вариации силы нервных процессов у одного и того же типа нервной системы для реакции организма на гидрокортизон.

в) Угасательное торможение при воздействии дельта-кортизона

Для изучения влияния дельта-кортизона на угасательное торможение были использованы 4 собаки. Гормон применялся за 30 минут до опыта в дозе согласно типологическим особенностям каждой собаки. Угасание производилось через 2 минуты. Полученные результаты представлены в следующей таблице:

Из таблицы видно, что дельта-кортизон вызывает усиление угасательного торможения, укорачивая время для получения 1-го нулевого условного рефлекса. С увеличением дозы гормона скорость развития угасания возрастает до определенного предела, после которого процесс угасания протекает в одно и то же время.

В результате этой серии исследований было установлено, что глюкокортикоидные гормоны, в данном случае дельта-кортизон, являются факторами, влияющими на протекание самых тонких процессов в коре головного мозга, в том числе на угасательное торможение.

	№ опыта для получения 1-го нулевого услов- ного рефлекса	№№ опытов для по- лучения 2-х после до- вательных нулевых условных рефлексов
--	---	---

Собака Гуджук
(сильный инертный тип нервной системы)

Контрольный опыт	7	7—8
При введении дельта-кортизона:		
0,06 мг/кг веса	6	6—7
0,6 мг/кг веса	4	4—5
6 мг/кг веса	4	4—5

Собака Жан
(средней силы инертный тип нервной системы)

Контрольный опыт	9	18—19
При введении дельта-кортизона:		
0,25 мг/кг веса	6	6—7
2,5 мг/кг веса	3	15—16

Собака Шаро
(тип нервной системы не определялся)

Контрольный опыт	9	11—12
При введении дельта-кортизона:		
0,007 мг/кг веса	4	4—5
0,03 мг/кг веса	3	3—4

Собака Боян
(слабый тип нервной системы)

Контрольный опыт	2	2—3
При введении дельта-кортизона		
0,06 мг/кг веса	2	2—3

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ОРГАНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ БОЛЬШИХ ДОЗ
ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ И АКТГ**

При стрессе, возникающем под влиянием нервного возбуждения, из гипоталамуса выделяется фактор, который, поступая в гипофиз, стимулирует секрецию АКТГ (CRF). Таким образом осуществляется пусковой механизм нервной системы, включающий гипофизо-надпочечниковую гормональную систему в общие реакции организма. При этом в кровь быстро

поступает большое количество гидрокортизона, которое создает состояние гиперкортицизма. В клинических условиях при введении этих гормонов в том же количестве, что и при реакции напряжения (Н. А. Юдаев, Ю. А. Панков, 1958; Н. Д. Беклемишев, 1963) также создается гиперкортицизм.

Часть из поступающих в кровь гормонов проходит гемато-энцефалический барьер и действует прямо на нервные клетки, а другая часть, раздражая рецепторы сосудистой системы, оказывает влияние на нервную систему рефлекторным путем. Это создает новые условия для деятельности центральной нервной системы и ее высшего отдела — коры головного мозга.

Данная часть работы посвящена изучению: а) больших доз глюкокортикоидных гормонов и АКТГ как невротических факторов; б) «ударного» применения кортизона как стрессорного фактора; в) влияния формалинового стресса на высшую нервную деятельность; г) изменений высшей нервной деятельности и поведения собак при субокципитальном введении глюкокортикоидных гормонов и АКТГ.

а) Значение больших доз кортизона и АКТГ как факторов, вызывающих экспериментальный невроз у собак

Чтобы выяснить значение больших доз кортизона и АКТГ как невротического фактора, были проведены опыты на 12 собаках с условными и безусловными пищевыми слюноотделительными рефлексам.

Опыты с применением кортизона проведены на 6 собаках: две из этих собак принадлежали к слабому типу нервной системы; одна — к сильному, уравновешенному, подвижному типу; одна — к сильному не вполне уравновешенному типу и у двух собак тип нервной системы не определялся.

Кортизон-ацетат вводился в организм *per os* или внутримышечно в дозах 0,5—3,75 мг/кг веса в течение 5—10 дней.

Проведенные исследования показали, что большие дозы кортизона (1—2 мг/кг веса) при многократном применении вызывают двигательное беспокойство, отказ от пищи, фазовые явления в высшей нервной деятельности (уравнительная, парадоксальная, наркотическая, ультрапарадоксальная фазы), статистически достоверное снижение положительных условных рефлексов ($P < 0,05$) и большое растормаживание дифференцировки. Собаки с сильным типом нервной системы оказались значительно устойчивее к гормональным перегрузкам. Они реагировали незначительными изменениями в сторону повышения или понижения величины условных и безусловных рефлексов, без изменения силовых отношений между отдельными условными рефлексам, тогда как у слабых типов наступал срыв высшей нервной деятельности с изменением тонуса коры и подкорки. Обычно такой срыв проявлялся

вначале с симптома сильного двигательного беспокойства, переходящего в резкое понижение двигательной активности собак. Эти явления продолжались неделями после прекращения введения гормона.

На двух других собаках исследовалось влияние кортизона только на безусловные пищевые слюноотделительные рефлексы.

Кортизон-ацетат вводился *per os* или внутримышечно в течение 5—10 дней в дозе с 0,3 мг до 10,3 мг/кг веса. Установлено, что дозы с 0,3 до 2 мг/кг веса повышали безусловные пищевые слюноотделительные рефлексы, а доза 10,3 мг/кг веса их снижала.

Влияние больших доз АКТГ на безусловнорефлекторные пищевые слюноотделительные рефлексы

АКТГ применялся внутримышечно на четырех собаках в дозе 0,18—9,36 мг/кг веса в течение 7—34 дней. Исследовалось его влияние у интактных собак, а также у собак с органическими повреждениями (декортикация). Изучалось также и значение прекращения введения гормона при условии или постепенного уменьшения дозы или сразу прекращения введения гормона на уровне высокой дозировки.

Опыты показали, что АКТГ в дозе до 0,3 мг/кг веса повышает безусловное слюноотделение, а в дозе 1,8—9,36 мг/кг веса вызывает резкое снижение безусловного отделения слюны. Собаки при этом бывают очень беспокойными, во время опыта непрерывно мечутся в станке. Эти явления продолжались долгое время (до 8 месяцев) после прекращения введения АКТГ.

Декортикация, односторонняя или двусторонняя, препятствует проявлению двигательного беспокойства собак при введении АКТГ, что говорит о том, что невротические изменения поведения собак под влиянием гормона определяются нарушением функции коры головного мозга.

Было обнаружено, что прекращение введения АКТГ на уровне большой дозировки приводило к длительному невротическому поведению собак и снижению безусловных слюноотделительных рефлексов, тогда как при постепенном уменьшении дозы гормона слюноотделение увеличилось. Эти явления надо связать прежде всего с изменением эндокринного равновесия организма: введение больших доз АКТГ вызвало отделение огромного количества глюкокортикоидных гормонов, которые тормозили продукцию эндогенного АКТГ. Прекращение введения экзогенного АКТГ на уровне высокой дозировки этого гормона приводит к резкому нарушению деятельности коры надпочечных желез. Под влиянием больших доз АКТГ, кора надпочечников гипертрофируется, а затем исто-

шается. В то же время страдает и функция передней доли гипофиза: она понижается под влиянием высокого уровня в крови надпочечниковых гормонов. Поэтому резкое прекращение введения экзогенного АКТГ еще более нарушает эндокринное равновесие организма. Резкое колебание уровня гормонов гипофизо-надпочечниковой системы нарушает функции центральной нервной системы и ее способность регулировать деятельность эндокринных желез. Так создаются порочные нейро-эндокринные связи, в результате чего на длительное время нарушаются безусловные пищевые слюноотделительные рефлексы и возникает невротическое изменение поведения собак.

Сравнивая результаты, полученные при введении больших доз АКТГ и кортизона, можно сказать, что АКТГ имеет более мощное действие. Он вызывает длительные невротические изменения у собак, двигательное беспокойство и статистически достоверное снижение и повышение рефлекторной деятельности центральной нервной системы.

б) Глюкокортикоидные гормоны как стрессорный фактор

Сильные и продолжительные раздражения вызывают реакцию напряжения (stress). При стрессе в кровь выбрасывается большое количество кортикостероидов, которые увеличивают адаптацию организма к трудным условиям его существования. При различных заболеваниях с целью подавления патологического процесса, вводится большое («ударное») количество кортикостероидов. Цель «ударного» применения глюкокортикоидных гормонов — быстро создать состояние гиперкортицизма, а затем поддерживать его с постепенным уменьшением вводимого гормона. При этом изменяется деятельность ряда функциональных систем и, в первую очередь, — центральной нервной системы.

Этот вопрос изучался на четырех собаках с выработанным динамическим стереотипом условных рефлексов. Кортизон-ацетат применялся в дозе 4 мг/кг веса в сутки (распределенная в несколько приемов при постепенном снижении до 0,2—0,4 мг/кг веса). Всего время применения кортизона охватывало 9—11 дней.

У всех собак «ударное» применение кортизона вызывало однотипные изменения, характеризующиеся несколькими периодами: период значительного торможения высшей нервной деятельности наблюдался обычно в первый день введения гормона; условные и безусловные рефлексы при этом резко снижались; в высшей нервной деятельности наблюдались фазовые явления. Затем наступил период возбуждения с восстановлением и даже увеличением величины условных рефлексов. Он продолжался 2—3 дня. После этого высшая нервная деятельность снова затормаживалась на 2—3 дня.

Исследования показали, что при «ударном» применении кортизона в высшей нервной деятельности наступали периодические изменения нервной возбудимости, которые похожи по своему развитию на адаптационный синдром Ганса Селье. Адаптационный синдром наступает под влиянием соответствующего стрессора, который вызывает длительные изменения в гипофизо-надпочечниковой системе. При «ударном» применении кортизона возникает охранительное торможение высшей нервной деятельности. Это можно сравнить с фазой шока (аларменной реакцией); а возбуждение высшей нервной деятельности можно было бы сравнить с фазой контршока и стадией резистентности. Второй период торможения высшей нервной деятельности говорит о том, что клетки коры головного мозга истощаются в функциональном и биохимическом отношении, которое определяет наступление стадии истощения. Для подтверждения правильности данных рассуждений о влиянии «ударного» применения глюкокортикоидных гормонов на высшую нервную деятельность были проведены исследования с изучением влияния самого стресса на условные и безусловные рефлексы.

в) Влияние реакции напряжения (stress) на высшую нервную деятельность

У четырех собак реакция напряжения вызывалась инъекцией 2 мл 10% раствора формалина в ступню правой передней ноги. Доказательством того, что наступал стрессорный эффект, служила проба Торна.

Инъекции формалина у всех собак вызывали, видимо, сильную болевую реакцию: собаки визжали, рыли. В камере собаки отказывались от еды, слюна на условные и безусловные раздражители не отделялась. Полное торможение высшей нервной деятельности продолжалось один день. В тот же период количество эозинофилов снижалось на 50%. Можно считать, что эти явления характеризовали фазу шока из аларменной реакции.

В следующие дни высшая нервная деятельность частично восстанавливалась (фаза контршока и стадия резистентности). Это продолжалось несколько дней. Затем снова наступило полное торможение условнорефлекторной деятельности и значительное торможение безусловнорефлекторного выделения слюны. Торможение высшей нервной деятельности продолжалось несколько дней (стадия истощения), после чего наблюдалось постепенное восстановление безусловного и условного выделения слюны.

На месте инъекции формалина вначале развивалось асептическое воспаление, которое впоследствии переходило в септическое. Собаки не могли ступать правой передней лапой.

Затем воспалительный процесс стихал и животные начинали ступать на эту лапу.

У всех собак фаза шока длилась один день, однако у одних собак стадия резистентности была более продолжительной, у других — более короткой; это заставляет думать, что индивидуальные особенности организма и, в частности, тип нервной деятельности отражаются на его реакциях при стрессе.

При развитии реакции напряжения затрагивался, главным образом, процесс возбуждения. Его сила резко понижалась, причем больше в коре и меньше в подкорке. Это, видимо, объясняется тем, что кора мозга является самым тонким нервным образованием, легко ранимым, тогда как в подкорке расположены нервные узлы более древние и более резистентные в отношении сильных раздражений.

Опыты подтвердили предположения, что как при «ударном» применении кортизона, так и при формалиновом стрессе в функции коры головного мозга и подкорковых центрах наступают фазовые изменения деятельности, выражающиеся в резком запредельном торможении во время шока и восстановлении возбудимости в фазе контршока и стадии резистентности, а затем снова угнетения корковых функций во время стадии истощения.

Все это говорит о том, что при реакции напряжения, вызванной сильным болевым раздражением, возникают циклические изменения в деятельности коры головного мозга и подкорковых нервных узлах, которые носят адаптационно-защитный характер: во время шока кора мозга охраняется от дальнейшего истощения. Это обеспечивает восстановление корковых функций при фазе контршока и стадии резистентности, нормализацию корково-подкорковых взаимоотношений, а также деятельность гормональной системы.

г) Функциональные и органические изменения в центральной нервной системе при субокипитальном введении глюкокортикоидных гормонов и АКТГ

При введении глюкокортикоидных гормонов и АКТГ в организм, как и при отделении эндогенных гормонов при реакции напряжения, часть из них, проникая через гематоэнцефалический барьер (кровь—ликвор) попадает в ликворное пространство. Так создаются условия для прямого гормонального воздействия на клетки центральной нервной системы, в результате чего изменяется ее функциональное состояние, а отсюда — и ее способность регулировать и координировать функции других органов и систем.

Люкерини (T. Lucherini, 1954) впервые установил, что введение глюкокортикоидных гормонов в ликвор представляет не только интерес для нейроэндокринологов, но и для практи-

ческого врача, поскольку этот путь воздействия на центральную нервную систему является важным при некоторых болезнях нервной системы. Ряд авторов (Фелдман и сотр., Sh. Feldman, 1960; Юрон, R. Huron, 1960; Бишофф, A. Bischoff, 1960; Кедзичма и сотр., 1960 и другие) затем применяли субокципитальный способ введения глюкокортикоидных гормонов для прямого воздействия на патологические процессы в центральной нервной системе.

Целью этой части работы было установить изменения в деятельности нервной системы при субокципитальном введении глюкокортикоидных гормонов и АКТГ.

Опыты с введением гормонов проведены на 16 собаках. На 3 собаках с выработанными условными рефлексам исследовалось влияние субокципитального введения кортизона-ацетата и гидрокортизона-гемисукцината на высшую нервную деятельность. Кортизон-ацетат вводился в дозе 0,25 мг/кг веса. При разовом применении он вызывал снижение условных и безусловных рефлексов с фазовыми явлениями высшей нервной деятельности. При введении кортизона три дня подряд у животного получалось сонное состояние, апатия и полный отказ от пищи, как в камере для условных рефлексов, так и в собачнике.

Субокципитальное введение гидрокортизона-гемисукцината в дозе 0,6 мг/кг веса вызывало статистически достоверное ($P < 0,05$) снижение условных и безусловных рефлексов.

Другим 4 собакам вводился субокципитально кортизон-ацетат в последовательно нарастающих дозах 0,25, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 мг/кг веса с интервалом между введениями 3—50 дней.

Доза 0,25 мг/кг веса вызывала только незначительное торможение в двигательной активности собак. При дозе 1 и 2 мг/кг веса кортизона-ацетата у всех собак развивалась атаксия, продолжавшаяся 10—20 минут, но поведение собак было на длительное время угнетенным. Введение 3, 4, 5 и 6 мг/кг веса кортизона прежде всего вызывало стадию перевозбуждения, атаксию, одышку, потерю поверхностной и глубокой чувствительности, ригидность шейной мускулатуры, паралич конечностей, кахексию, а иногда и гибель животного.

Влияние АКТГ на нервную систему при субокципитальном введении исследовалось на 9 собаках. Проводились контрольные исследования с введением физиологического раствора, лошадиной сыворотки, питуитрина и окситоцина. В результате этих исследований выяснилось, что доза 0,05 ед./1 кг веса АКТГ не оказывает существенного влияния на поведение и высшую нервную деятельность собак. Доза 0,5—0,7 ед/кг веса вызывает в день введения статистически достоверное снижение условных и безусловных пищевых рефлексов. При этом наступают характерные изменения в поведении собак: периндически возникают характерные потягивания, перегруппи-

ровка тонуса мышц всего тела, впервые описанные Феррари с сотрудниками (W. Ferrari a. oth., 1956).

Проведенные исследования показали, что глюкокортикоидные гормоны и АКТГ являются факторами, стимулирующими деятельность центральной нервной системы и ее высший отдел — кору головного мозга. Следствием увеличения дозы гормонов является угнетение высшей нервной деятельности, развитие невроза, в отдельных случаях гибель животных.

Следовательно, доза вводимого гормона имеет важное значение для получения того или иного эффекта. Наряду с этим необходимо учитывать типологические особенности: сильные типы оказываются более резистентными к гормональным перегрузкам.

Влияние гидрокортизона на биоэлектрическую активность некоторых корковых и подкорковых структур

В итоге значительного количества работ было установлено, что глюкокортикоидные гормоны повышают биоэлектрическую активность мозга, увеличивают частоту и амплитуду α -ритма, вызывают спайкообразную активность, повышают двигательную активность у больных людей и т. д. (Хофер и Глазер, P. F. Hofer, G. H. Glaser, 1950; Фридландер и Ротгер, W. J. Friedlander, E. Rottger, 1951 и др.).

Опыты, проведенные на животных, выяснили, что глюкокортикоиды активируют ЭЭГ, повышают биоэлектрическую активность гипокампа и ретикулярной формации, вызывают пикоподобные волны (К. В. Седенко, 1956; Фор, J. Faure, 1958; Херц, Моние, Круп, A. Herz, M. Mohnier, P. Krupp).

Фельдман и Портер (S. Feldman, R. W. Porter, 1961) установили, что при прямом действии гидрокортизона на гипоталамус, ретикулярную формацию, интраламинарные ядра таламуса, повышаются амплитуды электрических потенциалов. Хаусер и Айдельберг (G. Heuser, E. Eidelberg, 1961) применяли огромные дозы соединений S Рейхштейна с целью вызвать судороги у животных. Они установили, что хлорпромазин не оказывал влияния на эти судороги.

Целью данной серии исследований было:

1. Установить влияние малых и больших доз гидрокортизона на биоэлектрическую активность некоторых нервных центров в коре и подкорке и параллельно изучить перемены в вегетативных функциях (пульс и дыхание).

2. Изучить возможность снятия эффекта гидрокортизона путем блокады адренергических рецепторов в центральной нервной системе амипазином, а также на фоне блокады этих рецепторов изучить эффект гидрокортизона.

Опыты проводились на кроликах с хронически вживленными электродами в следующие корковые и подкорковые

нервные образования: 1) сенсомоторную зону коры головного мозга; 2) височную; 3) затылочную зону коры головного мозга. В подкорке электроды располагались в: 1) ретикулярной формации среднего мозга; 2) медиальном таламусе и 3) заднем гипоталамусе; 4) в области гипокампа, а в отдельных случаях вживлялись в 5) красное ядро; 6) субталамус; 7) леминисковую систему. Местонахождение электродов определялось морфологически, исследование проведено на 9 кроликах.

Гидрокортизон-гемисукцинат вводился внутривенно и субокципитально, а гидрокортизон-ацетат — внутрибрюшинно и внутримышечно в дозах 0,33—1,8 мг/кг живого веса. Дозы аминазина применялись 1,25—4 мг/кг живого веса.

Влияние гидрокортизона на биоэлектрическую активность некоторых корковых и подкорковых образований

Введение малой дозы (0,33 мг/кг веса) гидрокортизона внутримышечно вызывает упорядочение ритма, который ста-

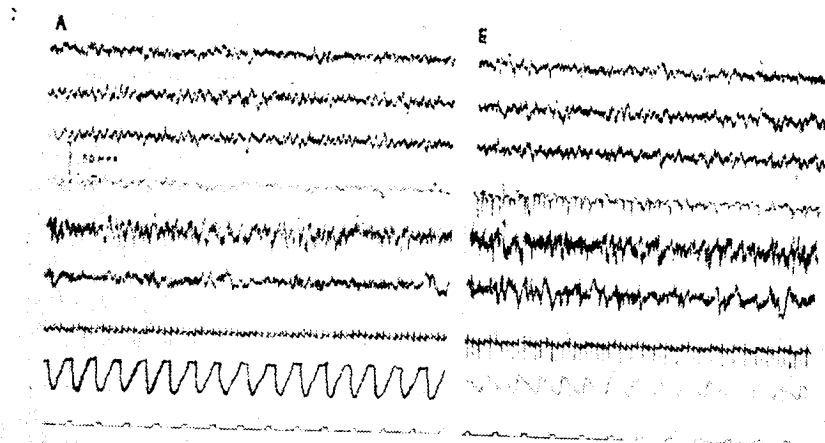


Рис. 2. Изменения в ЭЭГ при введении гидрокортизона-гемисукцината. А — фоновая ЭЭГ. Б — 33 минуты после внутривенного введения 1 мг/кг веса тела гидрокортизона — гемисукцината.

Сверху вниз: 1 — сенсомоторная кора; биполярного отведения; 2 — височная кора; биполярного отведения; 3 — затылочная кора; биполярного отведения; 4 — ретикулярная формация среднего мозга биполярное отведение; 5 — медиальный таламус — униполярное отведение; 6 — задний гипоталамус — униполярное отведение; 7 — пульс; 8 — дыхание; 9 — время 1 сек.

На ЭЭГ видны высокоамплитудные волны в ретикулярной формации и заднем гипоталамусе.

новится более четко выраженным во всех отведениях. Вслед за этим в подкорковых образованиях возникают эпилепти-

формные спайкообразные волны, вначале в ретикулярной формации, а потом и в заднем гипоталамусе. При дополнительном введении большой дозы (2 мг/кг веса) гидрокортизона усиливаются высокоамплитудные волны в гипоталамусе и ритм их становится доминирующим. Когда в гипоталамусе уже наблюдаются высокоамплитудные, высокочастотные волны, таковые с опозданием до 1 секунды появляются и в мозговой коре.

Специальные исследования были проведены, чтобы выяснить, как реагируют нервные центры на различные раздражители до и после введения гидрокортизона. Для этой цели кролику наносили раздражение электрическим током и световыми вспышками с частотой, которая не усваивается и является довольно сильным раздражителем (20 вспышек в секунду).

В результате опытов было показано, что на фоне действия гидрокортизона, болевые и световые раздражители способны вызывать увеличение биоэлектрической активности и появление спайкообразной, эпилептогенной активности в подкорковых нервных образованиях.

Электроэнцефалографическое излучение взаимодействия гидрокортизона с аминазином

Известно, что аминазин блокирует адренергические рецепторы в центральной нервной системе (Дас и сотрудники, N. N. Das and others, 1954; Терциан, H. Terzian, 1954; Агафонов, 1956 и многие другие).

Установлено, что под влиянием аминазина в дозе 2—4 мг/кг веса сменяется реакция десинхронизации, вызванная гидрокортизоном, на высокоамплитудную веретенообразную активность. Однако этот эффект является временным.

Через определенные интервалы чередовались оба вида биоэлектрической активности: медленный высокоамплитудный «аминазиновый» ритм с реакцией десинхронизации и упорядочением ритма, характерные для гидрокортизона. Соответственно этому дыхание было либо учащенным при «гидрокортизоновом ритме», либо редким при «аминазиновом ритме».

Введение гидрокортизона на фоне действия аминазина

Оказалось, что в первые моменты гидрокортизон усиливает эффект аминазина, увеличивая амплитуду сонных веретен. Только потом он полностью восстанавливает биоэлектрическую активность нервных образований, вызывая реакции десинхронизации, упорядочения ритма и спайкообразной эпилептиформной активности. Известно, что блокада аминазином подкорковых систем является препятствием к их тони-

зирующему действию на кору головного мозга и на другие нервные образования. Гидрокортизон, наоборот, усиливает эти стимулирующие влияния, вызывая иногда даже такое сильное возбуждение, что в подкорке появляются спайкообразные выбросы.

Механизм действия гидрокортизона надо искать в его усиливающем действии по отношению к адреналину (Лекомт, Дрес, Каувенберг, J. Lecomte, A. Dresse, van Kauwenberg 1960; М. П. Барц, 1961).

Известно, что этот эффект гидрокортизон осуществляет путем уменьшения активности моноаминоксидазы. Аминзин, являющийся антагонистом гидрокортизона, наоборот, усиливает действие моноаминоксидазы.

Данные исследования показали, что гидрокортизон, активируя ряд подкорковых образований (гипоталамус, ретикулярную формацию среднего мозга), т. е. действия на так называемую «слепую силу» (подкорку), как выражался И. П. Павлов, тонзирует кору головного мозга.

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА И АКТГ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СПИННОГО МОЗГА

Изучение участия спинного мозга в кортико-висцеральных взаимоотношениях представляет исключительно важный вопрос с точки зрения медицинской теории и практики. Огромное значение также имеет проблема гормональных влияний на спинной мозг. Вот почему воздействие глюкокортикоидных гормонов на функцию спинного мозга представляет новую, еще не разработанную область физиологии и патофизиологии нервной системы, а тем более в хронических условиях опыта.

Данный раздел экспериментальных исследований посвящен изучению влияния гидрокортизона и адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ) на деятельность спинного мозга в хронических условиях опыта.

Опыты проводились на 5 собаках (весом 8—10 кг); электроды в области L₃ спинного мозга вживались по методу А. А. Оганесяна (1963).

Местонахождение электродов было подтверждено морфологическими исследованиями. Учитывалась интегративная активность спинномозговых нервных образований, а в отдельных опытах и пассивная электроспиннограмма (ЭСГ).

В результате проведенных исследований установлено, что в отношении спинного мозга гидрокортизон и АКТГ являются гормонами с возбуждающим характером действия. Подобно другим гормонам (β -меланоцитостимулирующий гормон, инсулин, адреналин и др.), они повышают биотоки в переднем и заднем рогах, а также в мозжечковом пути. Статистически достоверное повышение биотоков ($P_t < 0,05$) устанавливается

при низкой фоновой активности. Повышение биотоков наблюдается, как при положении лежа, так и при положении стоя и сидя. Интересно, что при этом в задних рогах наблюдается периодическое повышение возбуждения, которое статистически является достоверным ($P_t < 0,05$).

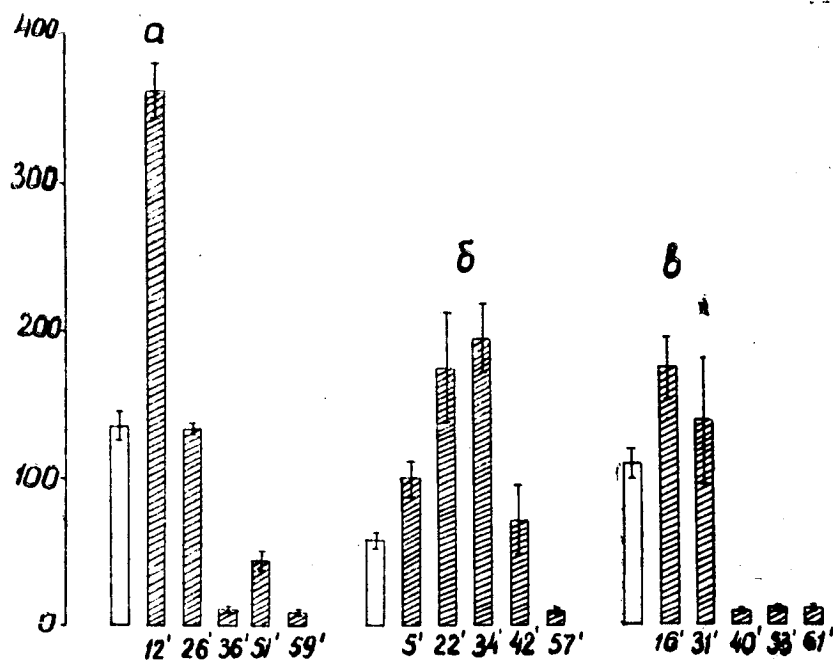


Рис. 3. Изменения в биоэлектрической активности спинного мозга при внутримышечном введении 2 ед/кг веса тела АКТГ. Собака лежит на левом боку. По ординате — импульсы интегратора (300 импульсов-20 мкв), по абсциссе — время в минутах. Столбики отражают среднее арифметическое и ее ошибки за 10 сек. Белый — перед введением АКТГ, заштрихованные — различное время после введения: а — передний рог справа; б — задний рог справа; в — мозжечковый путь справа.

При высокой фоновой активности гидрокортизон снижает количество биотоков. Это особенно отчетливо наблюдается, когда собака сидит на задних лапах и опирается на передние. АКТГ вызывал такой же эффект возбуждения, как и при гидрокортизоне. В основном он был замечен с 12 по 34 минуту, т. е. во время максимальной секреторной деятельности коры надпочечников, а потом наступило статистически достоверное торможение биотоков спинного мозга. Вполне возможно, что повышение возбудимости спинномозговых центров и путей осуществляется несколькими механизмами: а) повышенной импульсацией нервных рецепторов; б) повышенной стимуляцией с нисходящей активирующей системы ретикулярной формации.

мации и в) непосредственным действием гормонов на обмен веществ в спинномозговых клетках.

Эти факты показывают, что при эндокринных сдвигах, в адаптационные реакции организма вовлекаются не только одни эндокринные железы, но и различные нервные образования, в том числе и спинной мозг.

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА И АКТГ НА ИНТЕРОРЕЦЕПТОРЫ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Изучение роли интерорецепторов в механизме действия гормонов и, в частности, гидрокортизона и АКТГ, представляет весьма важную проблему. И. Т. Курцин (1960) указывает на рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания при перфузии сосудисто-изолированной петли тонкого кишечника.

Роснер и Стереску (I. Rosner, N. Sterescu, 1958) установили, что АКТГ у кошек повышает реактивность интерорецепторов тонкого кишечника к последующим раздражениям КСИ и ацетилхолином; у собак наблюдался обратный эффект. Симионеску-Карапансеа и Карапансеа, S. Simionescu-Caraпсеа, M. Caraпсеа, 1963) говорят о возбуждающем эффекте малых и средних доз АКТГ на интерорецепторы и о тормозном действии больших доз. По отношению кортизона, Роснер (1961) утверждает, что он не влияет на интерорецепторы. Эти исследователи судили об эффекте АКТГ и кортизона косвенным путем: через изменение возбудимости интерорецепторов к КСИ и ацетилхолину. Опыты с кортизоном трудно обсуждать, поскольку этот гормон в виде суспензии не подходит для подобных исследований.

Задачей настоящего исследования явилось изучение изменений кровяного давления, дыхания и уровня 17-оксикортикостероидов в плазме крови при введении в перфузию петли тонкого кишечника гидрокортизон-гемисукцината и АКТГ.

В результате проведенных предварительных опытов было установлено, что пороговая доза, способная вызвать повышение кровяного давления, является 1,5 мг этого гормона. Однако четкий эффект получается при введении в перфузат 5 мг гормона. Поэтому эта доза и была использована нами в большинстве опытов. Установлено, что гормон всегда повышает кровяное давление, но дыхание изменяется только в 35,5% всех опытов.

В ряде исследований использовался новокаин для выключения возбудимости интерорецепторов (1% р-р, 1—2 мл).

Введение гидрокортизона сразу после новокаина не вызвало никаких изменений в кровяном давлении и дыхании. Целью этой работы было также установить насколько рефлекторно осуществляется принцип обратных связей (feed-back

mechanism), т. е. способно ли введение экзогенных глюкокортикоидов понизить уровень эндогенных 17-оксикортикостероидов. Оказалось, что при введении в перфузию гидрокортизона в крови животных в 60% случаев понижается уровень 17-оксикортикостероидов.

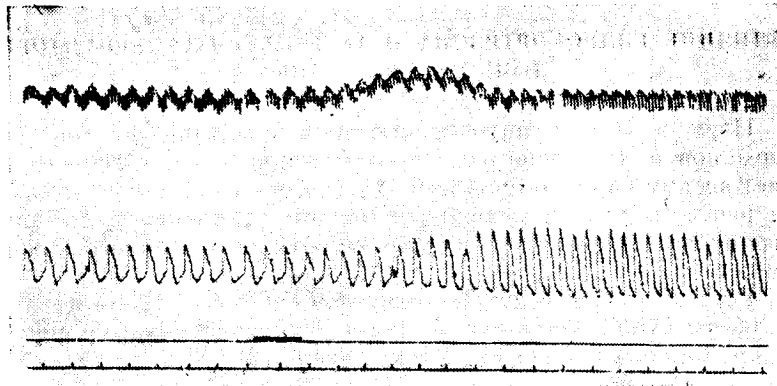


Рис. 4. Рефлекторное изменение кровяного давления и дыхания при раздражении интерорецепторов тонкого кишечника 5 мг гидрокортизона-гемисукцината.

Сверху вниз: регистрация кровяного давления (a. carotis communis); регистрация дыхания; отметка введения в перфузате 5 мг гидрокортизон гемисукцината.

Отметка времени: расстояние между 2 точками равно 3 сек.

Из 28 опытов, проведенных с перфузией АКТГ изолированной петли тонкого кишечника, кровяное давление повышалось в 93%, а дыхание углубилось в 25%. Опыты, проведенные с исключением возбудимости интерорецепторов новокаином, показали, что он снимает эффект АКТГ.

Известно, что специфическим действием этого гормона является стимуляция продукции 17-оксикортикостероидов. Не вызывает сомнения факт, что гормон непосредственно вмешивается в синтез 17-оксикортикостероидов (Бекер, Виед, R. F. Beker, D. de Wied, 1961). Однако важно было бы проверить, как воздействие АКТГ на интерорецепторы изменяют уровень 17-оксикортикостероидов, т. е. имеется ли рефлекторный механизм действия. В результате исследования, уровень 17-оксикортикостероидов в 10 опытах был установлен следующий: средняя арифметическая перед введением АКТГ (40—80 ед) была $11,3 \pm 0,97$ мг, а через 20—30 минут после введения в перфузию этого гормона повышалось до $14,5 \pm 1,03$ мг% ($P < 0,05 > 0,02$).

Полученные данные показали, что гормоны гипофизо-надпочечниковой системы: гидрокортизон и АКТГ возбуждают

интерорецепторы тонкого кишечника и таким образом осуществляют рефлекторно ряд эффектов, изменяют деятельность основных функциональных систем (сердечно-сосудистую и дыхательную), повышая кровяное давление и углубляя дыхание; рефлекторно изменяют уровень 17-оксикортикостероидов в плазме крови: гидрокортизон в большинстве случаев понижает уровень 17-оксикортикостероидов, а АКТГ вызывает статистически достоверное повышение.

Все это показывает значение нервной системы в осуществлении специфических и неспецифических эффектов гормонов.

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА НА КОРТИКО-ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕВРОЗАХ

Влияние гормонов на кортико-висцеральные взаимоотношения изучается все более интенсивно при тиреотоксикозе И. Б. Хавиным (1955), А. Г. Васильевой, 1955; А. И. Гладковой и сотрудникам 1963; при введении ДОСа и NaCl Б. А. Вартапетовым и сотрудниками, 1963 и другими.

И. Т. Курцин и Н. А. Ярославцева, 1960; А. Я. Рапопорт, 1963, показали, что малые дозы АКТГ являются лечебным фактором при экспериментальном неврозе.

Целью настоящей работы было проследить, как влияет гидрокортизон на кортико-висцеральные взаимоотношения у собак при условии физиологической нормы и при экспериментальном неврозе. Всего было использовано 10 сложно-оперированных собак.

Проведенные исследования показали, что гидрокортизон в малых и средних дозах повышает положительные условные рефлексы, улучшает дифференцировочное торможение. Этот эффект проявляется как при условии физиологической нормы, так и при экспериментальном неврозе и он, вероятно, связан с биохимическими сдвигами, вызванными гидрокортизоном (увеличение окислительных процессов, уменьшение коэффициента K/Na, увеличение ацетилхолина, увеличение аммиака в мозговой ткани и др.). На фоне повышения тонуса клеток коры головного мозга повышается также возбудимость некоторых вегетативных центров, прежде всего, видимо, повышается возбудимость высших вегетативных центров, расположенных в области заднего гипоталамуса, что обуславливает повышение артериального давления и учащение ритма пульса. Под влиянием гидрокортизона возникают сложные взаимодействия не только между корой и подкоркой, а также в самих подкорковых нервных образованиях, в результате чего можно понять наблюдавшиеся в опытах изменения ритма перистальтики тонкого кишечника после введения в организм гидрокортизона (периоды повышения тонуса симпатической нервной

системы обуславливают акинезию, а периоды повышения тонуса вагуса-гиперкинезию тонкого кишечника). Гидрокортизон оказывает различные влияния на двигательную функцию желчного пузыря в зависимости от функционального состояния последнего: при наполнении желчного пузыря, т. е. при состоянии относительного функционального покоя, тонус пузыря понижается, за счет чего увеличивался объем пузыря. При исходном состоянии повышенной двигательной активности желчного пузыря, вызванной актом еды, когда в организме, именно в гастроинтерстициальном тракте, преобладает тонус вагуса, под влиянием гидрокортизона моторика желчного пузыря увеличивается.

Введение гидрокортизона вызывает изменения в секреторной деятельности желез желудка: общее количество желудочного сока уменьшается, а кислотность увеличивается.

Представляют, с нашей точки зрения, большой интерес результаты опытов, полученные при введении гидрокортизона собакам на фоне развившегося экспериментального невроза. Гидрокортизон проявил в этом случае терапевтическое свойство, в результате его действия у собак ускорялся процесс нормализации высшей нервной деятельности. По всей вероятности, невроз вызывает глубокие изменения и в гемодинамике высших отделов центральной нервной системы, изменение окислительных процессов и др., которые нормализуются после введения гидрокортизона, что способствует восстановлению нормальных кортико-висцеральных взаимоотношений.

В итоге проведенных нами исследований было показано, что гидрокортизон несомненно является немаловажным фактором, участвующим в обеспечении нормальных кортико-висцеральных взаимоотношений. Его роль отчетливо проявилась на фоне экспериментального невроза, видимо при экспериментальном неврозе страдает и гормональное звено кортико-висцеральных регуляций, поэтому влияние экзогенного гормонального фактора является столь эффективным.

КОРТИКО-ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛИЗЕРГИНОВОМ «ПСИХОЗЕ» И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ГИДРОКОРТИЗОНА

В последние годы больших успехов достигла психофармакология. Найдены новые средства, вызывающие модельные психозы у человека (мескалин, псилоцибин, бутотенин, LSD-25). Самый большой интерес среди психотомиметических средств представляет LSD-25, так как ничтожное количество данного препарата вызывает психотическое состояние человека. В отличие от человека, животные вступают в «психотическое» состояние только под влиянием доз в 20—100 раз более высоких. Общие признаки действия LSD-25, которые опи-

саны у животных — возбуждение, настороженность, хаотические движения, страх, беспокойство (Вулей D. W. Wooley, 1955), атаксия, мышечная слабость, кататония (Меландер, Мартенс, В. Melander, S. Martenes, 1958).

Мафии (Maffii, 1955), Тешлер и сотрудники (M. Taeschler et coll. 1960) нашли, что малые дозы LSD-25 ускоряют выработку условных рефлексов у крыс и мышей, а большие дозы их тормозят. Вавилова, Клявина и Образцова (1963) установили, что у щенков под влиянием LSD-25 растормаживается дифференцировка и увеличивается межсигнальная побежка.

При ознакомлении с литературными источниками, мы не обнаружили работ, посвященных исследованию влияния LSD-25 на высшую нервную деятельность собак, в которых бы применялся классический метод условных рефлексов. Точно так же до настоящего времени не было подвергнуто экспериментальному изучению состояние кортико-висцеральных взаимоотношений при интоксикации LSD-25.

Поставив перед собой цель проследить в эксперименте как осуществляются кортико-висцеральные взаимоотношения при лизергиновой нейроинтоксикации организма, мы провели на 10 собаках специальную серию исследований.

Прежде всего перед нами возникла конкретная задача — получить модель экспериментального «психоза» у собак под влиянием LSD-25, изучив при этом как поведение животных, так и состояние высшей нервной деятельности и функции некоторых висцеральных органов.

Необходимо было также проследить, как влияет гидрокортизон, применяемый в малой дозе, на кортико-висцеральные отношения при лизергиновом «психозе».

Мы имели возможность у собак проследить за состоянием следующих вегетативных функций: ректальная температура, пульс, кровяное давление, перистальтика тонкого кишечника, желудочная секреция, желчеобразование, мочеотделение, а также за таким показателем как уровень 17-оксикортикостероидов в крови.

Результаты, полученные в этой серии исследований показали, что LSD-25 прежде всего вызывает своеобразные психотические признаки в поведении собак. Это выражалось в нарастании двигательной реакции животного, в проявлении реакции беспокойства. У всех собак наблюдалось обострение ориентировочного рефлекса, создавалось впечатление, что собака все время совершает поиск, обнюхивает пол, поднимает голову и обнюхивает воздух, непрерывно перемещается по станку. В то же время некоторые собаки не реагируют на свою кличку, на экспериментатора. Возможно, что в основе такого рода повышенной ориентировочной реакции лежат те же самые нервные механизмы, которые вызывают зрительные,

слуховые и другие галлюцинации, на что указывают клинические наблюдения.

Большой интерес представляют и такие изменения в поведении собак, как проявление отрицательной реакции на предлагаемую пищу, на миску, в которой обычно находился пищевой раздражитель; возникновение фобии глубины, высоты, — собаки не спускались по лестнице, не прыгали со станка на пол. Почти у всех собак под действием LSD-25 спонтанно возникали голосовые реакции, ритмические движения челюстей — как бы непрерывное жевание.

Наряду с этим, в первые же минуты после введения LSD-25 наблюдались и вегетативные изменения — расширение зрачков, обильная саливация, позывы к рвоте, акт рвоты, дефекация.

Объективное исследование показало, что высшая нервная деятельность у всех собак после LSD-25 резко тормозится, угнетаются положительные условные рефлексы, наблюдаются фазовые состояния. В одних случаях параллельно, а в других — несколько позднее с изменением высшей нервной деятельности, возникают нарушения и деятельности внутренних органов.

Наблюдаются учащение пульса, увеличение кровяного давления, повышение ректальной температуры тела, появление в перистальтике тонкого кишечника периодов кинезии и акинезии, резкое ослабление тонуса желчного пузыря, угнетение желчеобразования, нарастание уровня содержания 17-оксикортикостерондов крови и др.

Некоторые из этих проявлений, как например ориентировочная реакция, саливация, рвотные движения, ректальная температура, бывают кратковременно (1—2 часа); для других же характерно длительное последствие. Так, например, наличие в высшей нервной деятельности ультрапарадоксальной фазы обнаруживается и в последующие дни после дня введения LSD-25. Наличие «фобии» к пищевому раздражителю сохраняется также на протяжении ряда дней и проявляется как стойко образованный отрицательный условный рефлекс. В течение двух дней после введения LSD-25 бывает угнетенной водовыделительная функция почек и желчеобразование.

Значительное последствие после LSD-25 проявляется и на функции коры надпочечных желез. Уровень 17-оксикортикостероидов в крови нарастает после LSD-25. Гиперсекреция коры надпочечников приводит к истощению гормонального аппарата, что является одним из неблагоприятных факторов для организма, сопровождающих развитие лизергинового «психоза».

Исходя из того, что гидрокортизон блокирует секрецию коры надпочечников и в малых дозах повышает тонус коры

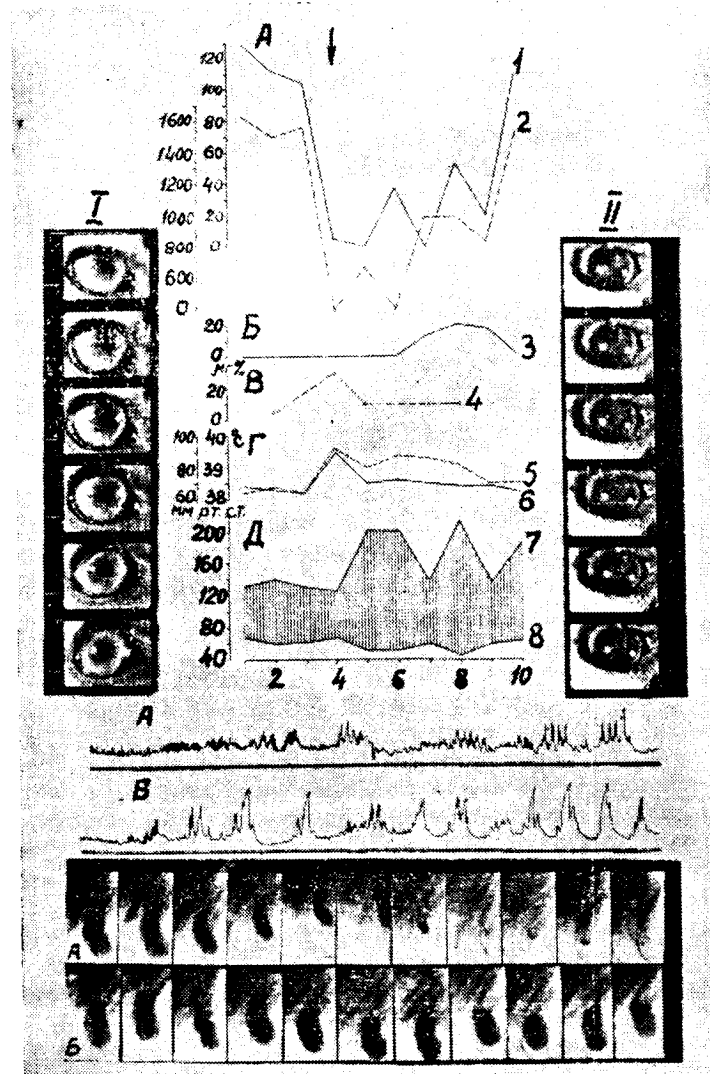


Рис. 5. Изменение кортико-висцеральных функций при экспериментальном лизергиновом «психозе» у собак.

На диаграмме по ординате: А и Б — отделение слюны в делениях шкалы; В — уровень 17-оксикортикостеронидов в плазме крови в мг. %. Г — непрерывная линия — реактивная температура, прерывистая линия — частота пульса. Д — кровяное давление, мм рт. ст. По абсциссе — дни опыта.

1 — сумма положительных условных рефлексов за 1 день опыта; 2 — сумма безусловных рефлексов за день опыта; 3 — отделение слюны отрицательного условного рефлекса; 4 — уровень 17-оксикортикостеронидов в плазме крови; 5 — ректальная температура, тела; 6 — частота пульса; 7 — максимальное и 8 — минимальное кровяное давление.

Стрелка означает — внутривенное введение LSD-25.

Внизу: А — регистрация движения тонкого кишечника до и Б — после введения LSD-25.

На рентгенограммах: А — моторика желчного пузыря до и Б — после введения LSD-25.

По сторонам: I — глаза до и II — после введения LSD-25.

головного мозга, нами была проведена серия опытов, в которой исследовалось влияние гидрокортизона на кортико-висцеральные отношения при экспериментальном лизергиновом «психозе».

В итоге этого раздела исследований было установлено, что гидрокортизон, снижая секреторную деятельность коры надпочечников, повышает тонус коры головного мозга, в результате чего быстрее нормализуется высшая нервная деятельность.

Наблюдение за состоянием висцеральных функций убеждает в том, что при этом нормализуются и кортико-висцеральные отношения.

Таким образом было показано, что LSD-25 и гидрокортизон оказывают противоположное по физиологическому эффекту влияние.

Наряду с этим был вскрыт весьма интересный факт проявления на уровне некоторых систем синергического действия. Именно в отношении влияния одновременного действия LSD-25 и гидрокортизона на моторную функцию желчного пузыря и тонкого кишечника оказалось, что гидрокортизон усиливает эффект LSD-25.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучая некоторые аспекты роли гормонов гипофизо-надпочечниковой системы в кортико-висцеральной связи, мы натолкнулись на факты, которые говорят о важной роли гормонов в целостных реакциях организма. Исследования показали, что глюкокортикоидные гормоны, конкретно гидрокортизон, а также АКТГ являются мощными раздражителями интерорецепторов. Воздействуя на интерорецепторы, гидрокортизон и АКТГ повышают кровяное давление, учащают дыхание, изменяют уровень 17-оксикортикостероидов в крови. Это свидетельствует о том, что через интерорецепторы гормоны способны поддерживать на определенном уровне возбудимость центров продолговатого мозга; повышения количества 17-оксикортикостероидов в крови при раздражении интерорецепторов АКТГ, говорят о том, что АКТГ имеет двойной механизм действия: прямой и через нервную систему. Понижение уровня 17-оксикортикостероидов в крови (при большинстве наших опытов) ставит вопрос о значении рефлекторного принципа в саморегуляции гормонов.

Изучая влияние гидрокортизона и АКТГ на спинномозговые центры, нами было установлено, что данные гормоны повышают возбудимость нервных образований спинного мозга при состоянии физиологического покоя и при двигательной активности. Однако, когда фоновая активность была слишком

высокая, гормоны понижают ее. Вполне возможно, что изменения возбудимости задних рогов в спинном мозгу происходят в результате усиленной импульсации с интерорецепторов, а в передних рогах — в результате тонизирующего влияния с нисходящей активирующей системы ретикулярной формации. Не исключая возможность и прямого действия гормонов на спинной мозг.

Гидрокортизон в состоянии сильно поднять возбудимость подкорковых нервных центров. Часто под его влиянием в заднем гипоталамусе, ретикулярной формации среднего мозга, области гипоккомпа и других возникают пикоподобные волны или даже непрерывные эпилептические разряды. Импульсация с этих образований в подкорке может вызвать в электрокортикограмме навязанный ритм. Можно подумать, что электроэнцефалогические изменения, вызванные гидрокортизоном, являются косвенными, т. е. результатом накопления катехоламинов в нервных центрах, главным образом в гипоталамусе и ретикулярной формации. Потенцирующее действие гидрокортизона на катехоламины является несомненным фактором, однако гидрокортизон вызывает и другие эффекты, как например изменение обмена углеводов, соотношение калия и натрия, что отражается на возбудимости центральной нервной системы, изучаемой электрофизиологическим методом.

Исходя из фактических данных, можно сказать, что глюкокортикоидные гормоны и АКТГ возбуждают мозговую кору прямо или посредством стимуляции с подкорки. Это видно при изучении ее функций методом условных рефлексов. Повышение дозы гормонов приводит кору мозга в возбужденное фазовое состояние, возникает уравнивательная, парадоксальная и другие фазы. Дальнейшее увеличение дозы гормонов вызывает состояние торможения, однако это зависит от типологических особенностей животного: сильные уравновешенные типы нервной системы труднее затормаживаются, чем слабый тип нервной системы. Большие дозы гормонов резко нарушают деятельность коры и подкорки, вызывают фазовые явления, изменения в поведении собак и длительный невроз.

Изучение влияния гормонов гипофизо-надпочечниковой системы на различные уровни центральной нервной системы показывают несколько сложное и разнообразное нейроэндокринное взаимодействие. Однако, говоря о взаимодействии, не надо забывать мысль В. И. Ленина: «Только «взаимодействие»-пустота»¹.

В этом взаимодействии первенствующую роль пусковой и корректирующей функции выполняет нервная система, ее высшие отделы. В ходе физиологических и патологических реак-

¹ В. И. Ленин: Полное собрание сочинений, издание пятое, М., 1963, стр. 146.

ций здесь вмешивается ряд добавочных факторов, как например, гормоны гипофизо-надпочечниковой системы, которые изменяют реактивность самых различных нервных образований. Биологическая роль этого процесса состоит в том, чтобы повысить адаптивную мощь организма, повысить способность нервной системы координировать функции внутренних органов. Повышение тонуса коры головного мозга под влиянием гормона коры надпочечника (гидрокортизона) изменяет функциональное состояние подкорковых нервных центров, главным образом, видимо, ретикулярной формации мезенцефалона и гипоталамуса, повышает активность спинного мозга, изменяет возбудимость вегетативной нервной системы, которая обеспечивает нормальную деятельность внутренних органов. При состоянии экспериментального невроза тонус коры мозга понижается, изменяется корково-подкорковая нейродинамика, которая отражается на субординационных отношениях между корой головного мозга и внутренними органами. Гидрокортизон, воздействуя на нервную систему (интерорецепторы, спинной мозг, подкорковые образования) в конечном итоге содействует более быстрому восстановлению оптимального тонуса мозговой коры. Это, на наш взгляд, благоприятно отражается на деятельности внутренних органов, функции которых весьма значительно нарушаются при экспериментальном неврозе.

Большой интерес вызывает влияние гидрокортизона на кортико-висцеральные отношения при экспериментальном лизергиновом «психозе» у собак.

Экспериментальный «психоз» у собак протекает с глубоким нарушением деятельности коры головного мозга, нарушением функций внутренних органов и изменением в самом поведении собак.

При заторможении коры мозга в подкорковых образованиях, главным образом в заднем гипоталамусе, возникает очаг, возбуждение которого включает в действие симпатико-адреналовую систему и гормональную ось гипофизо-надпочечников. Отделяемые гормоны — адреналин и норадреналин, с одной стороны, и глюкокортикоидные, с другой стороны, вступают в сложные взаимодействия между собой, а также LSD-25, т. е. фактором, вызвавшим психотическое состояние. Этот процесс усложняется еще и тем, что LSD-25 глубоко нарушает обмен серотонина, что приводит к уменьшению его содержания в мозгу и других органах.

Экспериментальный «психоз» путем нарушения функции высших отделов нервной системы и вегетативной нервной системы, вызывает изменение деятельности органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др.

Введение малой дозы гидрокортизона у собак с экспериментальным «психозом» нормализует тонус коры мозга, уменьшает секрецию гормонов гипофизо-надпочечниковой си-

стемы и, таким образом, создает условия для более быстрого восстановления регулирующей функции коры мозга на подкорковые центры и внутренние органы. Это и является патогенетически обусловленной терапией кортико-висцеральных нарушений при экспериментальном «психозе» гидрокортизоном.

Настоящие исследования показывают важное значение гормонов гипофизо-надпочечниковой системы в деятельности нервной системы и осуществления кортико-висцеральных отношений в норме и патологии.

ВЫВОДЫ

1. Глюкокортикоидные гормоны и АКТГ являются важными стимуляторами функции нервной системы. В малых дозах они возбуждают кору головного мозга, повышают положительные условные рефлексы, углубляют дифференцировочное торможение. Большие дозы тормозят высшую нервную деятельность, вызывают функциональные и органические изменения в нервной системе. Эти эффекты гормонов зависят от типологических особенностей животного: сильные, уравновешенные типы нервной системы являются более стойкими к гормональным перегрузкам, чем слабые типы.

2. На биоэлектрическую активность некоторых корковых и подкорковых нервных образований гидрокортизон оказывает следующее влияние: он повышает амплитуду волн, вызывает упорядоченный ритм, пикоподобные выбросы или непрерывные эпилептические разряды.

В биоэлектрической активности мозговой коры наблюдается упорядоченный ритм, реакция десинхронизации, иногда эпилептические выбросы.

На фоне действия гидрокортизона раздражение животного светом, или электрическим током вызывает более сильные изменения в ЭЭГ, чем до введения гормона. Эти эффекты гидрокортизона снимаются аминазином, что говорит о важном участии подкорковых образований, более конкретно, — об участии ретикулярной формации и гипоталамуса в осуществлении механизма действия гидрокортизона.

3. Гидрокортизон и АКТГ возбуждают передние и задние рога спинного мозга, а также мозжечковый путь. При высокой фоновой активности они ее понижают.

4. Гидрокортизон и АКТГ раздражают интерорецепторы тонкого кишечника и рефлекторно повышают кровяное давление и углубляют дыхание. Путем воздействия на интерорецепторы, они рефлекторно изменяют уровень 17-оксикортикостероидов в крови, что говорит о значении нервной системы, в осуществлении их специфических эффектов.

5. Разностороннее действие гидрокортизона на нервную систему раскрывает его роль в кортико-висцеральных взаимоотношениях в норме и патологии. Этот гормон повышает функцию коры мозга, и через вегетативную нервную систему, а также действуя прямо, изменяет деятельность внутренних органов. При экспериментальном неврозе он нормализует высшую нервную деятельность и способствует восстановлению нормальных корково-подкорковых отношений и, как следствие, — улучшает деятельность внутренних органов, нарушенную при экспериментальном неврозе.

6. Гидрокортизон оказывает благоприятное влияние на высшую нервную деятельность и внутренние органы при экспериментальном лизергиновом «психозе» у собак.

Экспериментальный «психоз» у собак протекает с нарушением высшей нервной деятельности и поведения животных, а также деятельности внутренних органов.

Гидрокортизон повышает тонус мозговой коры и, таким образом, помогает восстановлению кортикальной регуляции функции внутренних органов.

МАТЕРИАЛЫ ПО ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАННЫЕ В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. Николов Н. А. Влияние кортизона на высшую нервную деятельность собак. Физиол. журн. СССР, 1956, т. XII, № 11, стр. 925—930.
2. Николов Н. А. Влияние на кортизона и АСТН върху висшата нервна дейност. Сборник трудове на ВМИ, Пловдив, 1958—1959, т. XII, стр. 155—181.
3. Николов Н. А. Влияние длительного применения АКТГ на безусловное рефлекторное слюноотделение у собаки. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1958, 4, стр. 30—31.
4. Николов Н. А. Влияние дельта-кортизона на высшую нервную деятельность собак. Журнал высшей нервной деятельности, 1960, т. X, вып. 1, стр. 88—95.
5. Николов Н. А. Высшая нервная деятельность собак со слабым типом нервной системы при продолжительном внутривенном введении гидрокортизона. Фармакология и токсикология, 1962, 1, стр. 3—8.
6. Николов Н. А. Влияние реакции напряжений (stress) на высшую нервную деятельность. Бюлл. эксперим. биологии и мед., 1962, 10, стр. 63—66.
7. Николов Н. А. (В общей монографии с проф. Л. Телчаровым). Нормална и патологична реактивност на организма. Пловдив. Изд. Хр. Г. Данов, 1963, стр. 66—71.
8. Nikolov N. A. The influence of the deltacortison both on the conditioned and inconditioned salivary discharge in dogs. Folia medica, 1959, t. 1, fasc. 111, 159—163.
9. Nikolov N. A. The cortisone influence on the higher nervous activity of a dog of an exceedingly vivacious and motive temperament. Folia medica, Plovdiv, 1959, t. 1, fasc. 1, 25—28.
10. Nikolov N. A. Nervous system changes after suboccipital administration of cortisone-acetate. Folia medica, Plovdiv 1961, t. 111, fasc. IV, 223—227.

МАТЕРИАЛЫ ПО ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ:

1. «Влияние на многократно, различно голями дози кортизон върху висшата нервна дейност» научна сесия, ВМИ «И. П. Павлов», Пловдив, България, април, 1955.

2. «Влияние на еднократна малка доза кортизон върху висшата нервна дейност». Медико-биологично д-во, Пловдив, 6.III.1956.

3. Николов Н. А., Стоянов А., Драгиев М. Влияние на АСТН върху нервната система при субокипитално инжектиране. Докл. пред. I бълг. конфер. на физиол. науки, София, октомври, 1961.

4. Николов Н. А. Гормональный фактор в регуляции коркового тонуса. Доклад. Пуркинье — конгресс, Прага, М., октябрь, 1962.

5. Nikolov N. A. Die Wirkung der glykocorticoiden Hormone und ACTH auf die Nerventätigkeit, Bericht. Inst. f. kort. wiscer. Physiol u. Pathol. in Berlin—Buch, 14, XII, 1961.

Бесплатно