

М. С. ГИЖЛАРЯН

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ МОНОВИНИЛАЦЕТИЛЕНА, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ КРОЛИКОВ И БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Целью настоящей работы явилось изучение действия моновинилацетилена (МВА) на центральную нервную систему кроликов и мышей, что позволило бы получить дополнительные данные для установления предельно-допустимой концентрации МВА.

Токсичность высоких концентраций МВА в однократных опытах изучалась В. В. Закусовым [3], А. М. Троицкой-Андреевой [12], а также нами [2].

Однако опыты, проведенные на высоком уровне токсичности, дают понятие о действии яда, которое на производстве может иметь место лишь при несчастных случаях.

Для правильного решения вопроса о предельно-допустимой концентрации, гораздо большее значение имеет выявление и объективная регистрация изменений в функциях нервной системы и других органов при действии малых концентраций яда.

Важное значение с этой точки зрения имеют методы, позволяющие улавливать начальные, еще слабо выраженные изменения в центральной нервной системе под влиянием небольших концентраций производственных ядов.

Исследования, проведенные на кроликах

Для определения пороговой концентрации МВА, действующей на центральную нервную систему кроликов, был использован метод Е. И. Люблиной [8, 9], нашедший в последнее время широкое применение в промышленной токсикологии. Он разработан на основе метода определения времени рефлекса, предложенного В. В. Закусовым в 1937 г. [4].

Наиболее чувствительными показателями сгибательного рефлекса кролика по данным Е. И. Люблиной являются: время развития рефлекторного мышечного напряжения (вр. р. р. м. н.) и «сила рефлекса», что и исследовалось в наших опытах.

По ее данным вр. р. р. м. н. до определенной величины зависит не только от функционального состояния спинного мозга, но и от состояния высших отделов центральной нервной системы и, в частности, коры головного мозга. Под временем развития рефлекторного мышечного напряжения подразумевается время от начала раздражения до момента, когда мышечное напряжение достигает определенной силы (в наших опытах 1 кг).

«Сила рефлекса» характеризуется максимальным напряжением мышц, выраженным в килограммах, достигаемым при рефлекторном сгибании раздражаемой конечности.

Время развития рефлекторного мышечного напряжения регистрировалось с помощью хронографа А. П. Парфенова [11], а сила рефлекса заранее отградуированным силомером, вмонтированным в станок кролика.

Раздражение производилось током (от индукционной катушки) продолжительностью 0,08 сек. через каждые 5 мин. Отмечалась та концентрация МВА во вдыхаемом воздухе, которая вызывала определенные, но нерезко выраженные изменения указанных выше характеристик. Если вдвое меньшая концентрация не вызывала определенных изменений, предыдущую считали пороговой.

Для фиксации кролика пользовались обыкновенным станком, снабженным специальным силомером с блоком. Кролик фиксировался спиной вверх, с вытянутыми задними конечностями; надетый на его шею ошейник закреплялся на вертикальном стержне станка. Одна из задних лап в вытянутом положении привязывалась к боковому зажиму, другая — к шнуру, проходящему через блок. К другому концу шнура был привязан груз весом 200 г. Шнур, в положении растянутом грузом, фиксировался простым оборотом вокруг зажима, прикрепленного на рычажке силомера. Натяжение шнура, следовательно и конечности кролика, часто проверялось, что давало возможность сохранять одинаковость условий по ходу опыта.

Опыты ставились на 7 взрослых кроликах. Затравки производились статическим способом в камере емкостью 615 л. Концентрация создавалась по расчету.

В исходном периоде опытов проводились контрольные исследования. Опыты с МВА начались не раньше, чем можно было убедиться, что само включение камерного вентилятора не вызывает существенных изменений характеристик безусловного рефлекса. Вначале морды кроликов, с надетыми на них резиновыми обтюраторами, вдвигались в специально сделанные на стенке затравочной камеры отверстия, затем определялись исходные величины вр. р. р. м. н. и силы рефлекса. Только после получения четырех близких по величине данных в камеру вводилось требуемое количество МВА. После создания в камере соответствующей концентрации, продолжалась дальнейшая регистрация указанных характеристик в течение 40 мин. от введения вещества.

Для наглядности изменение вр. р. р. м. н. выражалось в процентах — средняя из четырех последних величин относилась к исходной средней, принятой за 100. Результаты опытов по определению пороговой концентрации МВА, действующей на центральную нервную систему кроликов приведены в табл. 1. Сила рефлекса давала аналогичные изменения, поэтому результаты не приводятся. Для удобства сопоставления, в последних двух графах таблицы приведены величины обратные вр. р. р. м. н., т. е. характеризующие скорость р. р. м. н.

Из данных таблицы видно, что наиболее определенные изменения в скорости р. р. м. н. наступают от действия МВА в концентрации 0,8 мг/л и в одном случае 0,4 мг/л, в среднем 0,74 мг/л. Кроме того, у всех семи кроликов наблюдались резкие скачки скорости р. р. м. н., что в части случаев приводило к ничтожным изменениям средней скорости при значительных колебаниях ее.

Таблица 1

Изменение времени и скорости развития рефлекторного мышечного напряжения у кроликов при вдыхании паров моновинилацетилена

№ кроликов	Вес кроликов в г	Концентрация в мг/л	Исходные величины вр. р. р. м. н. в сек.	Конечные величины вр. р. р. м. н. в сек.	Изменение скорости р. р. м. н. в % к исходному уровню	Крайние величины скорости в % к исходному уровню
К о н т р о л ь						
М— 3	3510	0	0,175	0,175	± 0	97—103
В— 4	3430	0	0,145	0,148	— 2	91—104
В— 9	3260	0	0,163	0,180	— 9	77—101
В—11	3440	0	0,073	0,078	— 6	91—104
В—10	3420	0	0,170	0,140	+12	113—131
В— 7	3550	0	0,095	0,093	+ 2	95—106
В—12	2880	0	0,085	0,093	— 9	85—106
П о д п о р о г о в а я к о н ц е н т р а ц и я						
М— 3	3300	0,4	0,150	0,155	— 3	94—100
В— 4	3360	0,4	0,150	0,158	— 4	88—107
В— 9	3400	0,4	0,188	0,173	+ 9	99—117
В—11	3470	0,4	0,075	0,088	—15	75— 90
В—10	3430	0,4	0,188	0,153	+12	117—125
В— 7	3510	0,4	0,110	0,108	+ 2	92—122
В—12	2890	0,2	0,113	0,117	— 3	87—103
П о р о г о в а я к о н ц е н т р а ц и я						
М— 3	3360	0,8	0,143	0,145	— 1	80—110
В— 4	3280	0,8	0,175	0,325	—46	<44—175
В— 9	3270	0,8	0,168	0,173	— 3	<42—278
В—11	3520	0,8	0,083	0,148	—44	26—103
В—10	3200	0,8	0,173	0,147	+12	102—133
В— 7	3560	0,8	0,110	0,188	—41	28—100
В—12	2790	0,4	0,090	0,093	— 3	69—129

Таким образом, данные полученные в эксперименте, позволяют считать пороговой концентрацией моновинилацетилена, действующей на центральную нервную систему кроликов 0,4—0,8 мг/л.

Исследования, проведенные на мышах

Одним из наиболее распространенных методов, позволяющих выявить слабо выраженные изменения в центральной нервной системе, под влиянием малых концентраций химических веществ, является метод исследования суммации подпороговых импульсов. Принцип метода заключается в том, что на единичные подпороговые импульсы центральная нервная система не реагирует, а при их повторении через строго определенные про-

межутки времени, происходит суммация импульсов и наблюдается соответствующая реакция. Это свойство центральной нервной системы впервые было обнаружено И. М. Сеченовым в 1868 г.

Однако вскоре было доказано, что явление суммации присуще всякой живой протоплазме. В дальнейшем разными исследователями изучались многие стороны процесса суммации импульсов.

В. В. Закусов в течение ряда лет [5, 6, 7] на кроликах успешно применял метод суммации импульсов для выявления изменений в центральной нервной системе, под влиянием малых количеств химических веществ. Опытами В. В. Закусова [7], поставленными с целью выяснения механизма нарушения суммации импульсов у кроликов под действием морфина, показано, что этот метод дает возможность изучать влияние химических веществ на высшие отделы центральной нервной системы, в частности, на центры промежуточного мозга.

Метод суммации подпороговых импульсов оказался чувствительным также при работе с мелкими лабораторными животными (Н. Н. Аносов, М. А. Розни [1]). Для выявления действия малых концентраций промышленных вредных веществ на центральную нервную систему мелких лабораторных животных (крысы, мыши) метод суммации импульсов был применен Е. И. Люблиной [10]. В настоящее время этот метод успешно применяется в лабораториях промышленной токсикологии страны.

Метод суммации импульсов в кратковременных опытах нами применялся для определения пороговой концентрации, действующей на способность центральной нервной системы мышей суммировать подпороговые импульсы. Для этой цели был использован метод, применяемый в токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, в несколько иной модификации.

Мыши весом 20—24 г помещались в специальные коробки из прозрачного органического стекла, с отверстиями для хвоста и носа. Коробка, с помощью хомутиков, находящихся на ее нижней поверхности, фиксировалась на стержне, проходящем через пробку 20-литровой бутылки, в которой производилась затравка. При закрытой бутылки коробка с мышью находилась внутри нее, хвост же мыши выводился наружу через отверстие, сделанное в пробке. На наружной части стержня, придерживающего коробку в бутылки, были прикреплены концы двух электродов, представляющих из себя свинцовые пластинки размерами $0,5 \times 3 \times 15$ мм. Хвост мыши обхватывался электродами на расстоянии 2 см друг от друга. Источником электрического раздражения служил ток, проходящий через электрометром, количество импульсов в минуту было равно 120.

Определение количества импульсов, необходимых для вызывания соответствующей реакции, производилось через каждые 5 мин. по три раза, с интервалами в 10—15 сек. Как окончательный результат бралась сумма трех определений.

Сила раздражающего тока подбиралась индивидуально для каждой мыши. После включения тока подсчитывались импульсы до появления первого резкого движения мыши.

В наших опытах, в большинстве случаев, этим движением оказывалось вздрагивание головы мыши, которое было хорошо заметно сквозь прозрачную стенку коробки. Эту реакцию нельзя было смешать с обычным беспокойством мыши, во-первых, потому, что в последнем случае мышь двигается всем телом: по характеру эти движения относительно медленные и многообразные, в противоположность ответу на раздражение, который характеризуется быстротой и резкостью движения какой-нибудь части тела; во-вторых, что также важно отметить, при включении тока мыши обычно как бы настораживаются, и до появления указанной выше реакции, не делают никаких движений. Если пропустить момент появления первого движения, возникает сильная двигательная реакция, вероятно, в результате генерализации процесса возбуждения.

Таблица 2

Изменение количества подпороговых импульсов, необходимых для получения двигательной реакции у мышей, при вдыхании паров МВА

№ мышей	Вес мышей в г	Концентрация в мг/л	Исходные количества импульсов (среднее из 4 определений)	Последние количества импульсов (среднее из 4 последних определений)	Изменение количества импульсов в % к исходной средней
К о н т р о л ь					
1	21,0	0	11	12	+ 9
8	20,0	0	38	35	-10
7	24,0	0	39	39	± 0
3	23,0	0	6	7	+17
15	20,0	0	46	39	-15
9	21,0	0	21	21	± 0
4	20,5	0	14	12	-14
12	24,0	0	31	28	-10
П о д п о р о г о в а я к о н ц е н т р а ц и я					
1	23,0	0,2	59	64	+ 8
8	21,5	0,1	32	28	-13
7	24,0	0,2	29	32	+10
3	23,0	0,2	92	96	+ 4
15	22,5	0,1	46	49	+ 6
9	23,4	0,2	25	27	+ 7
4	21,4	0,2	30	32	+ 7
12	23,5	0,1	42	35	-17
П о р о г о в а я к о н ц е н т р а ц и я					
1	21,5	0,4	61	42	-31
8	22,0	0,2	37	10	-73
7	23,5	0,4	21	10	-52
3	22,5	0,4	36	12	-67
15	21,4	0,2	48	18	-62
9	22,5	0,4	41	27	-34
4	21,0	0,4	28	13	-54
12	24,0	0,2	46	31	-33

В подготовительном периоде опытов подбирались мыши с более или менее одинаковой способностью суммировать подпороговые импульсы. Опыты ставились на восьми заранее подобранных мышах. Изменяя кон-

центрацию в бутылках, находили такую, которая при 40-минутной экспозиции вызывает изменение количества импульсов, необходимых для получения двигательной реакции, примерно в два и более раза по сравнению со средней исходной величиной. Эта концентрация считалась пороговой, если вдвое меньшая не оказывала четкого влияния на способность центральной нервной системы мышей к суммации подпороговых импульсов.

Концентрация в бутылках создавалась по расчету, заправка производилась статическим способом. Перед началом экспозиции у мышей определялись исходные величины суммации импульсов. После получения четырех близких по величине данных, пары МВА вносились в бутылку через длинную стеклянную трубку, проходящую сквозь пробки, затем через каждые 5 мин. повторялись определения количества импульсов, необходимых для вызова реакции.

Изменение способности центральной нервной системы мышей к суммации подпороговых импульсов выражались в процентах, причем средняя из четырех последних определений относилась к исходной средней, принятой за 100. Полученные при этом данные приводятся в табл. 2.

Как видно из данных таблицы, наиболее отчетливые изменения суммации подпороговых импульсов мышей наступали при действии МВА в концентрации 0,2 мг/л и 0,4 мг/л (в среднем 0,33 мг/л) у отдельных индивидуумов. Причем, очевидно, что у всех, без исключения, мышей наблюдалось улучшение способности центральной нервной системы к суммации подпороговых раздражений. Это улучшение, по-видимому, свидетельствует о том, что МВА в низких концентрациях повышает возбудимость центров, расположенных в головном мозгу, в частности, в промежуточном, в результате чего усиливается стимулирующее влияние высших отделов нервной системы на рефлекторные центры спинного мозга, что приводит к улучшению способности последних суммировать подпороговые импульсы.

Таким образом, полученные в наших опытах данные позволяют пороговую концентрацию МВА, изменяющую способность центральной нервной системы мышей к суммации подпороговых импульсов, считать 0,2—0,4 мг/л.

Институт гигиены труда и профзаболеваний

Минздрава АрмССР

Поступило 6.XI 1962 г.

Մ. Ս. ԳԻՋԼԱՐՅԱՆ

ՄՈՆԻՏՐԻՆԳԱՅԵՏԻՒԵՆԻ ՀԱԳԱՐՆԵՐԻ ԵՎ ՍՊԻՏԱԿ ՄԿՆԵՐԻ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿՈՆ
ՆՅԱՐԳԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱԶԳՈՂ ՇԵՄՔԱՅԻՆ
ԽՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մոնիտինգի աղբյուրները աղբյուրներնային (ընդհանուրնային) սինթետիկ կառուցուկի արտադրության մեջ հանդիպվող վնասակար նյութերից մեկն է՝ նատրիակոլոգիական տեսակետից ուսումնասիրված է ոչ լրիվ, այդ պատճառով նրա սահմանային թույլատրելի խտությունը արտադրական շենքերի օդում

առայում սահմանված շէ: Մեր նպատակն է եղել նպաստել այդ բացի վերացմանը:

Արդյունաբերական թռչների սահմանային թուլատրելի խտության որոշման համար մեծ նշանակություն ունի դտնել նրանց այն մինիմալ (շեմքային) բանակները, որոնց ազդեցության տակ ամբողջական օրգանիզմի այս կամ այն օրգանում առաջանում է որևէ փոփոխություն:

Այս աշխատության մեջ բերված են մոնոլինիլացետիլենի՝ ճագարների և սպիտակ մկների նյարդային համակարգության վրա ազդող շեմքային խտությունների որոշման արդյունքները:

Շեմազոտությունները ցույց տվեցին, որ մոնոլինիլացետիլենի շեմքային խտությունները, որոնք ազդում են կենդանիների նյարդային համակարգության վրա, ճագարների մոտ հավասար են 0,4—0,8 մգ/լ (միջինը 0,74 մգ/լ), իսկ մկների մոտ՝ 0,2—0,4 մգ/լ (միջինը 0,33 մգ/լ):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аносов Н. Н., Розин М. А. Прозерин, эзерин, дибазол и их применение в невропатологии, Медгиз, стр. 25, 1956.
2. Гижларян М. С. Материалы пленума УМС Минздрава АрмССР, посвященного 40-летию установления Советской власти в Армении, стр. 59—70, 1952.
3. Закусов В. В. Экспериментальные исследования по промышленным ядам. Вып. 25. Издание Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний. стр. 114—125, 1936.
4. Закусов В. В. Физиологический журнал СССР, т. 23, вып. 2, стр. 276, 1937.
5. Закусов В. В. Журн. Фармакология и токсикология, 3, 6, стр. 4—11, 1940.
6. Закусов В. В. Журн. Фармакология и токсикология, 3, стр. 5—10, 1943.
7. Закусов В. В. Журн. Фармакология и токсикология, 3, стр. 10—14, 1943.
8. Люблина Е. И. Сб. работ токсикологической лаборатории Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, вып. 5, стр. 51, 1948.
9. Люблина Е. И. Инф. письмо: Методы исследования порогового действия токсических веществ на центр. нервную систему. Л., стр. 1—7, 1954.
10. Люблина Е. И. Тезисы докл. V Лен. конференции по вопросам пром. токсикологии. Л., стр. 33—36, 1957.
11. Парфенов А. П. Врачебная газета, № 10, 773, 1931.
12. Троицкая-Андреева А. М. Экспериментальные исследования по промышленным ядам. Вып. 25. Изд. Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний, стр. 126—133, 1936.