

ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ФУНГИЦИДНОГО ПРЕПАРАТА РОВРАЛЬ
НА ВЫСШЮЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ БЕЛЫХ КРЫС

С. Е. ГАРИБЯН, С. А. АРУТЮНЯН, А. А. АСМАНГУЛЯН

Изучалось влияние нового фунгицидного препарата ровраль на высшую нервную деятельность белых крыс. По показателю условнорефлекторных реакций установлен порог острого токсического действия исследуемого препарата на уровне 50 мг/кг.

Ключевые слова: фунгицид, ровраль.

Вопрос о неблагоприятном влиянии на организм постоянно действующих раздражителей небольшой интенсивности связан с проблемой гигиенического нормирования. Одним из подходов такого рода нормирования является проведение экспериментальных исследований на животных, что требует разработки и применения достаточно чувствительных методов. В любом токсикологическом эксперименте проводится оценка функционального состояния нервной системы—системы, интегрирующей организм. В настоящем исследовании оценка функционального состояния нервной системы проводилась с использованием метода условных рефлексов. Методика оборонительных условных рефлексов широко используется как у нас [1—4], так и за рубежом [5—7] для выявления механизма действия токсических веществ и установления пороговых уровней. Нами использовалась методика оборонительных условных рефлексов для мелких лабораторных животных [7].

Материал и методика. Исследованию подвергнут новый фунгицидный препарат ровраль французской фирмы «Рон-Пуленк», предложенный для применения против широкого спектра грибов на различных сельскохозяйственных культурах. Препарат представляет собой 1—изопропил-карбомил—3 (3,5 дихлорфенил)—гидантони. Анализ структурной формулы ровраля показал, что его основным структурным компонентом является пятичленное тетероциклическое кольцо гидантона, к которому присоединен дихлорфенильный радикал. Сходное строение имеет дифенил (5,5—дифенил-гидантони), являющийся противосудорожным препаратом. Он предупреждает судороги, вызываемые электрическим раздражением мозга, посредством торможения распространения патологического возбуждения по мозгу. Известно также, что продукты замещения водорода галогеном в бензольном кольце обладают некоторыми наркотическими свойствами. Вместе с тем, клиника острой интоксикации ровралем дает основание предположить, что препарат влияет на центральную нервную систему. После введения препарата в дозах, близких к среднесмертельным, через 30—40 мин животные падали в заторможенное состояние, двигательная активность резко снижалась, однако тонус мышц сохранялся. Подобное состояние постепенно усиливалось и длилось при малых дозах до 10—11 дня наблюдения, а при больших—завершалось летальным исхо-

дом. Ровраль относится к группе малотоксичных соединений. Среднесмертельная доза (ДЛ₅₀) крыс равна 3200, мышей—2800, кроликов—2700 мг/кг. Для определения порога острого действия нами были выбраны, кроме условнорефлекторной методики, следующие показатели: порог нервномышечной возбудимости, выведение гиппуровой кислоты с мочой, активность аспартат и аланин аминотрансфераз, деметилазы амипириина системы оксидаз смешанной функции (ОСФ). Статистически достоверное изменение в сторону увеличения активности имело место лишь в системе ОСФ на уровне 340 и 100 мг/кг.

Условнорефлекторные эксперименты проводились в экспериментальной камере, представляющей собой прозрачный плексигласовый ящик с вертикальным деревянным стержнем в середине крышки. Дно камеры было выстлано металлической решеткой с расстоянием между спицами 1,5 см. Условным раздражителем служил электрический звонок, изолированное действие которого составляло 3 сек. В качестве безусловного раздражителя использовался электрический ток с напряжением 60 в.

Опыты проводились на 24 половозрелых белых крысах массой до 200 г, которые были распределены на 4 группы по 6 животных. Одна группа служила контролем, остальные три группам на фоне упроченного оборонительного рефлекса вводились однократно внутривентрикулярно в виде водных растворов следующие дозы препарата: 100, 50, 25 мг/кг. Показатели снимались через 1, 3, 5 ч после введения и на вторые, третьи сутки—до полного восстановления условнорефлекторной деятельности (УРД).

В начале эксперимента в группы были выбраны крысы с идентичными типологическими особенностями высшей нервной деятельности. Эксперименты начинались с приучения крыс к экспериментальной обстановке—камере, звонку, на что обычно уходило 6—7 опытных дней. Этого времени было достаточно для угасания ориентировочной реакции крыс. Лишь после этого приступали к выработке отставленного оборонительного условного рефлекса. Каждый опытный день применяли 10 сочетаний условного раздражителя с безусловным с промежутками между ними в 1—3 мин. После 50—70 сочетаний у крыс появлялись первые прыжки на стержень, к 120—150—рефлексы становились упроченными. По мере выработки отставленного условного рефлекса прыжок крысы постепенно сдвигался к моменту электрического подкрепления. В дальнейшем, когда рефлекс был упрочен, прыжок осуществлялся непосредственно перед подкреплением. В опыт отбирали лишь тех крыс, которые в течение пяти опытных дней давали положительные ответы на все 10 сочетаний. Правильными ответами мы считали лишь те прыжки, которые совершала крыса по истечении 3 сек изолированного действия условного раздражителя. Известно, что период изолированного действия условного раздражителя при отставленном рефлексе характеризуется развитием начальной тормозной фазы. Это проявлялось и в поведении животных—крысы либо находились в дремотном состоянии, либо, спокойно сидя, выжидали 3 сек действия условного сигнала. Таким образом, после упрочения отставленного условного рефлекса мы имели возможность судить о действии препарата на тормозную и возбуждательную фазы рефлекса.

Результаты и обсуждение. Через час после введения препарата в дозе 100 мг/кг у крыс вновь появлялась ориентировочная реакция, выражающаяся в прыжках на стенки камеры, сильных вздрагиваниях при предъявлении условного раздражителя, нарушении ориентации, в беспокоействе. Наблюдались срывы условнорефлекторных реакций, бесконечные межсигнальные прыжки на стержень. В тех случаях, когда в ответ на условный сигнал крысы совершали прыжок, они не были в состоянии удержаться на нем и скатывались на наэлектризованную решетку. Наибольшая степень угнетения УРД отмечалась через 3 ч после введения препарата (рис.). Увеличивалось число выпадений условнорефлекторных реакций, животные были дезориентированы, на звонок реа-

гировали хаотичными поисками стержня, и, не найдя его, прыгали на стенки камеры, а иногда оставались неподвижными, не реагируя даже на последующее электрическое раздражение. Немаловажное значение имело для нас выяснение характера действия препарата на первую— тормозную фазу отставленного условного рефлекса. Оказалось, что введение роврала нарушает процесс запаздывания при отставленном ус-

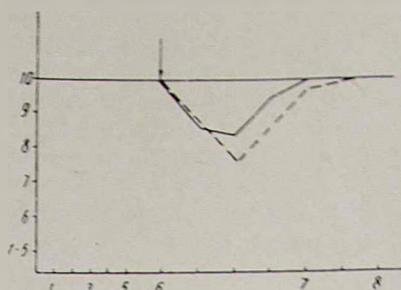


Рис. Динамика изменений условнорефлекторной деятельности белых крыс под действием препарата ровраль. По оси абсцисс—дни исследования—(1, 2, 3, 4, 5.— до введения препарата; 6— стрелкой обозначен день затравки, деления без цифр—1, 3, 5—часы после введения роврала, 7 и 8—вторые и третьи сутки после введения препарата). По оси ординат— число сочетаний. Сплошная горизонтальная линия после введения препарата—контрольная группа и группа, подучившая 25 мг/кг, сплошная ломаная—50, пунктирная—100 мг/кг. График составлен на основании средних арифметических данных для каждой группы.

ловном рефлексе—те прыжки, которые крыса осуществляла, совершались, как правило, с начала включения условного раздражителя. Через три часа после введения препарата нарушения УРД убывали и к концу вторых суток полностью исчезали. При введении 50 мг/кг роврала были выявлены аналогичные нарушения, выраженные, однако, сравнительно слабее. Угнетение УРД у затравленных крыс наиболее четко наблюдалось также через три часа после введения препарата, однако восстановление шло быстрее— к началу вторых суток на все 10 сочетаний крысы давали правильные ответы. Введение препарата в дозе 25 мг/кг не оказывало действия на протекание условных рефлексов на всем протяжении исследования (рис.). С целью выяснения, являются ли вышеописанные сдвиги УРД результатом механического воздействия на стенки желудка, контрольной группе животных внутрижелудочно вводили воду. При этом сдвигов УРД не было обнаружено (рис.).

Выявленное в экспериментах угнетение, ослабление УРД свидетельствуют о воздействии препарата на кору и подкорковые структуры мозга. Нарушение высшей нервной деятельности можно связать с ослаблением подготовительных, тонизирующих механизмов мозга, обеспечивающих оптимальный уровень активности нейронных структур анализаторов условных и безусловных рефлексов, который необходим для реализации выработанных форм поведения животного. Факт воздействия препарата как на тормозную, так и на возбудительную фазы от-

ставленного условного рефлекса дает нам основание заключить, что препарат вызывает ослабление нервных процессов—возбуждения и торможения—и нарушает их баланс. Степень указанных нарушений и длительность восстановительного периода находятся в прямой зависимости от дозы вводимого препарата.

По показателю УРД установлен порог острого однократного действия препарата ровраль на уровне 50 мг/кг.

Всесоюзный НИИ гигиены и токсикологии пестицидов,
полимеров и пластических масс (ВНИИГИНТОКС)

(Армянский филиал)

Поступило 1.VIII 1980 г.

ՆՈՐ ՀՈՒՆԴԻՑԻԿԱՅԻՆ ՊՐԵՊԱՐԱՏ ՌՈՎՈՒԱԼԻ ԱԶՂԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՌԻՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԲԱՐՉՐԱԳՈՒԹՅԱՆ
ՆՅԱՐԳԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԳՈՐԾՈՒՆԵՆՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ս. Ե. ԳԱՐԻԲՅԱՆ, Ս. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՍՄԱՆԳՈՒԼՅԱՆ

Ռուլալ պրեպարատի սուր շեմային ազդեցություն մեխանիզմը որոշելու համար օգտագործվել է պաշտպանական պայմանական ռեֆլեքսների մեթոդը: Հայտնաբերվել է, որ պրեպարատը 100 մ և 50 մգ/կգ դեղաչափերով փորձնական կենդանիների ստամոքսը ներմուծելու դեպքում խափանում է հետաձգված պայմանական ռեֆլեքսի ուղացումը, ինչպես նաև առաջացնում է պայմանական ռեֆլեկտոր ռեակցիայի անկում և փորձնական կենդանիների ապակողմնորոշում:

25 մգ/կգ դեղաչափի ստացող փորձնական կենդանիների խմբում բարձրագույն ներվային համակարգի ռեֆլեկտոր գործունեության փոփոխություններ չեն արձանագրվել:

Ամփոփելով ստացված տվյալները, կարելի է եզրակացնել, որ 50 մգ/կգ դոզան համարվում է շեմային:

THE EFFECT OF A NEW FUNGICIDE ROVRAL ON HIGHER
NERVOUS ACTIVITY OF ALBINO RATS

S. E. GARIBIAN, S. A. HAROUTJUNIAN, A. A. ASMANGULIAN

The article deals with Rovral, a new fungicide, developed by Rhone-Poulenc as a broad-spectrum antifungal preparation, its threshold of acute toxic action is determined according to the index of the conditioned reflex activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белов Д. М., Крылов С. С., Снегирев Е. А. Журн. высш. нервн. деят., 5, 12, 969, 1962.
2. Лебедев К. В. Журн. высш. нервн. деят., 1, 11, 190, 1961.
3. Рябиновская А. М. Тр. ин-та высш. нервн. деятельности АН СССР. Серия физиол., 4, 152, 1960.
4. Хелми Р. М. Фармакология и токсикология, 2, 137, 165.
5. Desl I. and Sos J. XV Congress Inter. de med. du travail., 9, 19, 1966.
6. Horvath M., Frantic E., Mikuskova H. Tractats of Symposium „Higher nervous functions and occupational health“, Prague, 12, 1966.
7. Knoll J., Knoll B. Arzneimittel-Forsh, Bd. 8, 330, 1958.