

7. Суrowикина М. С. Определение кининазы плазмы биологическим методом.— Кардиология, 1973, № 2, с. 119—122.
8. Суrowикина М. С. Биологический метод определения суммарной активности калликрена плазмы человека и лабораторных животных.— Лаб. дело, 1975, № 1, с. 6—9.
9. Сыромятникова Н. В. Метаболическая активность легких.— В кн.: Биохимические исследования при патологии легких. Л., ВНИИФ, 1974, с. 54—65.
10. Aviado D. M., Sadavongvivad Ch. Pharmacological significance of biogenic amines in the lungs: histamine.— Brit. J. Pharmacol., 1970, 38, N 3, p. 366—373.
11. Bergofsky E. H. Humoral control of the pulmonary circulation.— Annu. Rev. Physiol., 1980, 42, Palo, Alto, Calif., p. 221—223.
12. Nakahara K., Ohkuda K., Staub N. C. Effect of infusing histamine into pulmonary or bronchial artery on sheep pulmonary fluid balance.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1979, 120, N 4, p. 875—882.
13. Propst K., Millen J. E. The effects of endogenous and exogenous histamine on pulmonary alveolar membrane permeability.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1978, 117, N 6, p. 1063—1068.
14. Tucker A., Hoffman E. A., Weir E. K. Histamine receptor antagonism does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs.— Chest., 1977, 71, N 2, (suppl.), p. 261—262.
15. Vane J. R. The release and fate of vaso-active hormones in the circulation.— Brit. J. Pharmacol., 1969, 35, N 2, p. 209—242.

Карагандинский
медицинский институт

Поступила в редакцию
9.11.81

УДК 612.8.833.1:615.15

Л. К. Ершова, Н. В. Соколовский

ВЛИЯНИЕ АМИНОЭФИРНОГО ОТВЕРДИТЕЛЯ НИЗКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НА УСЛОВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ КРЫС

Наряду с хорошими технико-экономическими свойствами применяемые в строительстве пищевых объектов антикоррозийные материалы, одним из основных компонентов которых является аминокэфирный отвердитель ДТБ-2, продукт взаимодействия диэтилентриамина с бутилметакрилатом, с гигиенических позиций могут представлять опасность для здоровья человека и загрязнять окружающую среду [2, 4, 5, 8].

Мы изучали состояние высшей нервной деятельности при воздействии химических составных аминокэфирного отвердителя ДТБ-2.

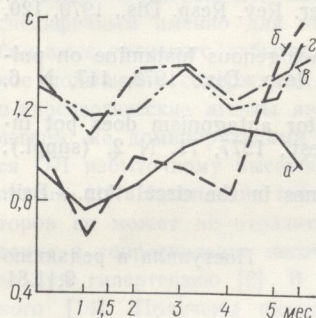
Методика исследований

Условнорефлекторную деятельность крыс изучали по двигательнo-пищевой методике [1] по так называемому сокращенному варианту [10]. Стереотип условных рефлексов состоял из пяти сигналов, три из которых (звук 400 Гц) подкреплялись пищей, а два (звук 800 Гц) — не подкреплялись (дифференцировочные). Время действия условного сигнала 10 с. Промежуток между сигналами 2—3 мин. Основными показателями, характеризующими условнорефлекторную деятельность крыс, были латентный период, длительность реакции, величина двигательных рефлексов, количество межсигнальных выходов, число выпадений положительных условных рефлексов, процент нарушений дифференцировочного торможения. Для работы был использован рефлексомер, изготовленный экспериментальными мастерскими КГУ. Наряду с камерой типа [3] в него вмонтирован электронный блок для выполнения программы опыта, т. е. нормирования длительности цикла, включения раздражителей, отсчета латентного периода, длительности реакции и величины рефлекса. Специальных экспериментов по определению типа нервной системы крыс мы не проводили, однако в опытные и контрольную группы отбирали животных с учетом особенностей, выявленных при образовании положительных условных рефлексов. Выработку стереотипа условных рефлексов осуществляли на фоне действия химических веществ, выделяемых из аминокэфирного отвердителя.

Концентрацию химических веществ, выделяемых из аминокэфирного отвердителя ДТБ-2, определяли из расчета его среднесмертельной дозы ЛД₅₀ (4,6 г/кг) [7]. Токсичность аминокэфирного отвердителя изучали в хроническом эксперименте на крысах при введении в желудочно-кишечный тракт растворов препарата в дозах 46 мг/кг (1/100 ЛД₅₀) и 4,6 мг/кг (1/1000 ЛД₅₀).

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты изучения условнорефлекторной деятельности показали, что образование условных рефлексов у крыс, их укрепление и выработка дифференцировочного торможения происходят неодинаково. Одни животные отличались повышенной пищевой возбудимостью, высокой скоростью образования условных рефлексов. Уже 15—20 сочетаний раздражителя с пищей было достаточно для образования рефлекса. Однако у этих крыс почти в течение месяца наблюдался обобщенный характер рефлекса, сказывающийся в наличии большого количества межсигнальных реакций. У не-



которых их количество в отдельные опытные дни достигало 20—22. Эти рефлексы менее стойкие, и только по мере их укрепления межсигнальные выходы исключались полностью либо значительно уменьшались. Для укреп-

Изменения латентного периода (а, б) и длительности (в, г) зрительно-двигательной реакции (по вертикали) при воздействии химических веществ, выделяемых из аминоэфирного отвердителя ДТБ-2 в концентрации 1/100 ЛД₅₀.

а, в — контроль, б, г — опыт. По горизонтали — месяцы после затравки.

ления прочного положительного рефлекса требовалось в среднем 70—75 сочетаний звукового сигнала с пищей. Дифференцировка на звук 800 Гц, как и образование положительного условного рефлекса (400 Гц), впервые появлялись после 15—20 применений отрицательного сигнала и закреплялись при 75—80.

Другие животные характеризовались уравновешенным и спокойным поведением. При достаточной их подвижности условный положительный рефлекс мог образоваться за 30—35 сочетаний звука (400 Гц) с пищей, дифференцировочное торможение вырабатывалось на 12 опытный день, т. е. после 60 применений тормозного сигнала. При некоторой инертности крыс дифференцировка появлялась только на 30 применении раздражителя и закреплялась за 100—120. После укрепления она отличалась прочностью и не растормаживалась. Эти особенности проявлялись в течение всего эксперимента и отражались на характере высшей нервной деятельности животных при влиянии исследуемых химических веществ. Первые заметные изменения условнорефлекторной деятельности наблюдались через 1,5 мес затравки крыс водным раствором отвердителя ДТБ-2 в дозе 1/100 ЛД₅₀. За этот период был полностью сформирован стереотип рефлексов, и обнаружить определенные различия при его образовании у крыс контрольной и опытных групп не удалось.

Изменения условных рефлексов состояли в сокращении латентного периода в среднем с $1,08 \pm 0,18$ до $0,65 \pm 0,17$ с, т. е. на 39,9 % от исходной величины, а длительность реакции уменьшалась с $1,36 \pm 0,13$ до $1,09 \pm 0,07$ с, т. е. на 19,8 % (см. рисунок).

Количество межсигнальных выходов в это время увеличилось в среднем с $0,52 \pm 0,28$ до $5,70 \pm 0,45$. Разница опытных показателей с фоновыми была достоверной ($p < 0,05$).

Через 2—3 дня величина исходных показателей восстанавливалась и в течение 5 мес затравки колебалась в пределах недостоверных отклонений от фона. Однако через 5 мес действия отвердителя в концентрации 1/100 ЛД₅₀ скрытое время рефлекса изменялось в обратную сторону. Оно постепенно удлинялось, и максимальная величина его составляла $1,61 \pm 0,16$ против $1,06 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). Длительность условнорефлекторных реакций и величина рефлексов не выявили достоверных различий с фоновыми показателями.

В группе, где производилась затравка раствором аминоэфирного отвердителя в дозе 1/1000 ЛД₅₀, только через 3 мес наблюдалось некоторое сокращение латентного периода ($0,59 \pm 0,19$ против $0,99 \pm 0,24$) и уменьшение длительности реакции ($1,03 \pm 0,07$ против $1,31 \pm 0,14$; $p > 0,05$). Недостоверность отклонений свидетельствует лишь о тенденции к изменению исследуемых показателей. С достоверной разницей изменялось только количество межсигнальных выходов ($4,25 \pm 0,69$ против $0,85 \pm 0,27$). Однако уже через неделю они восстанавливались до уровня фоновых величин.

Таким образом, не относится к малотоксичности влияния выходящих из центральной нервной системы на уровне 1/1000. Уменьшенную стимуляцию условных рефлексов на значительном сокращении межсигнальных выходов увеличением межсигнальных выходов тормозных процессов отвердителя ДТБ-2. Однако восстановление и достоверных отклонений.

Восстановление фоновых процессов низких концентраций [9].

При повышении концентрации отвердителя эффект действия на фазные изотермы отмечались фазные изотермы условных рефлексов, причем с уменьшением количества межсигнальных выходов. Относительно выходов этот период.

Через неделю после затравки новых показателей. Однако эти данные приводят к постановке вопроса, со снижением работоспособности. В это время Так, через 5,5 мес затравки налов составлял 38,1 % был значительно ниже —

Таким образом, влияние высшей нервной деятельности на химические соединения,

С помощью этого раствора отвердителя, в функционального отвердителя, стимуляцию условных пороговой.

Таким образом, амиды обладают нейротоксическими веществами влияют на каналы, особенно на биохимических реакций и к шению условнорефлекторного, где есть доступные для наиболее общих [11].

1. Голубев А. А. О тактике выходов рефлексов. — В кн.: Материалы к изучению физиологии, 1957, с. 13—14.
2. Данишевский С. Л. Материалы к изучению физиологии пластмасс и синтетических смол. — В кн.: Материалы к изучению физиологии, 1951, 1, в которых мелких животных.
3. Котляревский Л. И. Материалы к изучению физиологии, 1951, 1, в которых мелких животных.
4. Кулагина Н. К. Зависимость химического строения от биологических свойств химических веществ.

Таким образом, несмотря на то, что по своей природе аминоэфирный отвердитель относится к малотоксичным веществам [6], при определенной концентрации и длительности влияния выделяемые химические вещества могут изменять функциональное состояние центральной нервной системы. Так, раствор отвердителя низкой концентрации на уровне $1/1000$ ЛД₅₀ при хронической затравке через 3 мес вызывал кратковременную стимуляцию условнорефлекторной деятельности крыс, которая состояла в незначительном сокращении латентного периода, длительности реакции и существенном увеличении межсигнальных выходов ($p < 0,05$). Это, по-видимому, объясняется состоянием некоторого повышения возбудимости в центральной нервной системе и ослаблением тормозных процессов под влиянием химических веществ, выделяемых из отвердителя ДТБ-2. Однако указанные изменения через 3—4 дня у большинства животных восстанавливались и при дальнейшем действии фактора колебались в пределах недостоверных отклонений от исходного уровня.

Восстановление фоновых величин при продолжающемся действии химических веществ низких концентраций свидетельствует об адаптационной перестройке нервных процессов [9].

При повышении концентрации раствора аминоэфирного отвердителя биологический эффект действия повышался. Так, при концентрации раствора в дозе $1/100$ ЛД₅₀ отмечались фазные изменения. Вначале (через 1,5 мес) наблюдалась стимуляция условных рефлексов, проявляющаяся заметным сокращением латентного периода, увеличением количества межсигнальных реакций и срывов дифференцировочного торможения. Относительно высокое число срывов дифференцировок выявлено именно в этот период.

Через неделю состояние активации сменялось некоторым восстановлением фоновых показателей. Однако дальнейшее действие химических веществ в этой концентрации приводит к постепенному удлинению латентного периода, что связано, вероятно, со снижением работоспособности клеток коры головного мозга и развитием торможения. В это время участились выпадения положительных условных рефлексов. Так, через 5,5 мес затравки процент выпадения по отношению к числу поданных сигналов составлял 38,1 %, тогда как у животных контрольной группы этот показатель был значительно ниже — 19,5 %.

Таким образом, классический метод условных рефлексов позволил изучить состояние высшей нервной деятельности животных и выявить нарушения при воздействии химических соединений, выделяемых из аминоэфирного отвердителя ДТБ-2.

С помощью этого метода мы смогли определить действующую концентрацию раствора отвердителя, в частности $1/100$ ЛД₅₀, при которой наблюдались фазные изменения функционального состояния центральной нервной системы. Хроническая затравка аминоэфирным отвердителем в дозе $1/1000$ ЛД₅₀ вызывала лишь кратковременную стимуляцию условных рефлексов. Следовательно, эта концентрация является пороговой.

Таким образом, аминоэфирный отвердитель ДТБ-2 даже в сравнительно малых дозах обладает нейротоксическим действием. По-видимому, выделяемые из него химические вещества влияют на проницаемость главных ионов Na^+ и K^+ и функцию ионных каналов, особенно их воротный механизм, обеспечивающий нормальный уровень биохимических реакций и мембранного потенциала, что в свою очередь ведет к нарушению условнорефлекторной деятельности организма. Это влияние проявляется всюду, где есть доступные для химического агента ионные каналы, и является одним из наиболее общих [11].

Список литературы

1. Голубев А. А. О так называемом укороченном варианте изучения условных пищевых рефлексов.— В кн.: Ленингр. конф. по вопр. пром. токсикологии: Тез. докл. Л., 1957, с. 13—14.
2. Данишевский С. Л. Материалы по токсикологии бутилового эфира метакриловой кислоты.— В кн.: Материалы по токсикологии веществ, применяемых в производстве пластмасс и синтетических каучуков. Л., 1957, с. 87—91.
3. Котляревский Л. И. Методика изучения двигательных условных рефлексов у некоторых мелких животных (белые крысы и морские свинки).— Журн. высш. нерв. деятельности, 1951, 1, вып. 5, с. 753—761.
4. Кулагина Н. К. Зависимость биологической активности алифатических аминов от химического строения и физико-химических свойств.— Токсикология новых промышленных химических веществ, 1979, вып. 14, с. 80—90.