

- se der maschinellen Amplitudenanalyse auf der Basis von Momentanwerten der Signalspannung.— *Aktivitas nerv. sup.*, 1978, 20, N 4, S. 302—311.
12. Gruner P., Otto E., Weber H., Weickmann B. Kenngrößen der spektralen Leistungsdichtverteilung des EEG-Signals als Aktivierungsindikatoren bei visuellen Informationsverarbeitungsleistungen.— *Z. ges. Hyg.*, 1980, 26, N 6, S. 429—435.
 13. Hecker R., Wegener H. Langzeitstudie spektraler EEG-Parameter in Zuständen unterschiedlicher psychischer Beanspruchung.— *Z. Arb. wiss.*, 1979, 33 (5 NF), N 1, S. 35—42.
 14. Jasper H. H. Report of the Committee on methods of clinical examination in electroencephalography.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1958, 10, N 2, p. 370—375.
 15. Otto E. Characteristics of EEG activity patterns occurring in the process of falling asleep.— *Ibid.*, 1981, 52, N 1, p. 1 P.
 16. Otto E., Bräuer D., Wilhelm M. Merkmalscharakteristik und diskriminanzanalytische Klassifikation wachheitsabhängiger EEG-Aktivitätsmuster.— *Acta biol. med. germ.*, 1975, 34, N 9, S. 1471—1483.
 17. Otto E., Bräuer D., Wilhelm M. EEG-Aktivitätsmuster bei visueller Informationsverarbeitung: Merkmalscharakteristik, varianzanalytische Abgrenzung, diskriminanzanalytische Merkmalsbestimmung und Prüfung des Skalenniveaus.— *Ibid.*, 1979, 38, N 4, S. 571—586.
 18. Otto E., Weber H. EEG-Aktivitätsmuster, Augenbewegungen, Lidschlagrate und Herzschlagfrequenz bei visueller Informationsverarbeitung.— *Z. Psychol.*, 1974, 182, N 3, S. 284—306.
 19. Roessler R., Engel B. T. The current status of concepts of physiological response specificity and activation.— *Intern. J. Psychiatry Med.*, 1974, 5, p. 359—366.
 20. Sintschenko W. P., Mamardaschwili M. K. Die Erforschung der höheren psychischen Funktionen und die Evolution der Kategorie des Unbewussten.— *Z. Psychol.*, 1981, 189, N 3, S. 255—268.

Киев. ин-т гигиены труда и профзаболеваний;
Центр. ин-т медицины труда, Берлин

Поступила 10.08.83

УДК 612.15:615.15

Л. К. Ершова, Н. В. Кокшарева

РЕАКЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ДИЭТИКСИМ И ФЕНОБАРБИТАЛ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТРИОРТОКРЕЗИЛФОСФАТА

Ряд фосфорорганических соединений (триортокрезилфосфат, лептофос, хлорофос) обладают замедленным нейротоксическим действием (ЗНД), проявляющимся в развитии атаксии, мышечной слабости, парезов и параличей конечностей после перенесенного острого отравления [2, 5, 13].

Механизм ЗНД фосфорорганических соединений (ФОС) изучен недостаточно. Не установлена прямая связь активности холинэстеразы и нейропаралитического действия ФОС. Ряд авторов считают, что нейротоксический эффект обусловлен фосфорилированием специфических для нервной ткани белков — β -эстеразы («нейротоксической эстеразы»), ответственных за состояние мембран в нервных клетках [13, 14]. Другие авторы [4, 12] пришли к заключению, что нейропаралитические ФОС блокируют в организме детоксицирующие механизмы, проявляя при этом прооксидантное действие, в результате которого происходит нарушение мембранных элементов и развитие процесса демиелинизации как в центральной, так и периферической нервной системе.

Нами установлено [6], что доклиническим проявлением ЗНД при воздействии классического нейропаралитического ФОС — триортокрезилфосфата (ТКФ) является снижение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам и нарушение мионевральной лабильности, которые регистрируются задолго до развития параличей.

До сих пор неизвестно, являются ли регистрируемые нарушения результатом одних периферических расстройств, или в их развитии определенную роль играет изменение функционального состояния ЦНС, в частности, биоэлектрической активности коры головного мозга.

Отсутствуют эффективные средства, предупреждающие нейротоксическое действие ФОС замедленного типа. Использование в этом плане специфических средств (холинолитики, реактиваторы холинэстеразы периферического типа — ТМБ-4) предотвращает развитие лишь острых симптомов интоксикации [13].

Анализ существующих взглядов на механизм развития нейротоксических процессов позволил выделить два пути предотвращения этих эффектов: 1) применение центральных реактиваторов холинэстеразы для дефосфорилирования специфических белков, ответственных за этот эффект и возможность прямого связывания избытка свободных ФОС; 2) использование индукции ферментов для ускорения детоксикации ФОС.

Ранее установлено, что новый реактиватор холинэстеразы (РХ) диэтиксим, содержащий в своей молекуле третичный атом азота, обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и устранять токсическое действие ФОС на ЦНС при остром отравлении крыс [7, 8].

Учитывая роль монооксигеназной системы (МОГС) в детоксикации ФОС [5], можно предположить, что совместное влияние диэтиксима с индуктором МОГС фенобарбиталом значительно ослабит нейрорепаралитическое действие антихолинэстеразного препарата ТКФ.

Мы изучали влияние диэтиксима и фенобарбитала на биоэлектрическую активность коры головного мозга животных при воздействии нейротоксического ФОС — ТКФ.

Методика

Поскольку птицы наиболее чувствительные к воспроизведению ЗНД ФОС [13], наши опыты проведены на 16 половозрелых курах белой русской породы (8 птиц в каждой подопытной группе). Курам первой группы вводили однократно ТКФ, содержащий 37 % ортоизомера, в нейрорепаралитической дозе (0,8 г/кг) в зоб. Курам второй подопытной группы одновременно с ТКФ вводили лечебные препараты диэтиксим и фенобарбитал. РХ диэтиксим в терапевтической дозе (20 мг/кг, внутримышечно) и индуктор МОГС фенобарбитал (40 мг/кг, перорально) вводили в течение четырех дней. Первый раз через 30–60 мин после ТКФ, а последующие три раза — на 2, 3 и 4 сут. Наблюдение за птицами велось в течение 30 дней после воздействия препаратов, так как при наличии демиелинизирующего действия ФОС оно обычно проявляется в этот временной период. При оценке токсического действия ТКФ и эффективности лечебных средств обращали внимание на поведение, внешний вид, двигательную активность, изменение массы тела. Учитывали сроки появления симптомов интоксикации, их выраженность.

Функциональное состояние центральной нервной системы изучали с помощью электроэнцефалографического метода. Запись ЭКоГ производили на восьмиканальном электроэнцефалографе (ГДР) типа BST-1 в экранированной камере при моно- и биполярном отведении потенциалов от лобной и затылочной областей коры головного мозга с помощью нихромовых электродов в полистироловой изоляции за исключением кончика (0,5 мм), которые вводили через отверстия в черепе до твердой мозговой оболочки и крепили с помощью норакрила. Такой же индифферентный электрод вживляли в носовую кость. Для характеристики биоэлектрических процессов коры и выявления функциональных сдвигов учитывали частоту, амплитуду фоновой электрической активности и реакцию усвоения ритма световых мельканий, подаваемых от фотостимулятора ФС-2 (энергия вспышки 1,4 Дж, длительность 1,2 мс). Источник света располагали на расстоянии 50 см от глаз животного. Каждая серия вспышек продолжалась 10 с; частота импульсов составляла 5, 8 и 12 Гц с интервалом 1–2 мин. Исследуемые показатели регистрировали до затравки кур ТКФ (0,8 г/кг), в период отравления и после введения лечебных средств на 4, 7, 14 и 21 сут. Амплитудный анализ биопотенциалов осуществлялся с помощью анализатора типа ПЭЭС-11-79. Частотный анализ производили вручную через определенные периоды на 20 с участках ЭКоГ до функциональной нагрузки, а также во время фотостимуляции при частоте импульсов 5, 8 и 12 в с. При этом определяли процентное содержание электрических колебаний мозга в диапазоне дельта-волн (1–3 Гц), тета-волн (4–7 Гц) и альфа-волн (8–12 Гц), ко-

торые подсчитывали к общему количеству колебаний. Характеристика исследуемых областей коры определялась по критерию Ст

Проведенные электроэнцефалограммы различной частоты на фоне нормального состояния коры характеризовались характерной активностью в тета-диапазоне спонтанной биоэлектрической активности коры несколько раз в тета-диапазоне значительной амплитуды в диапазоне альфа-волн. Амплитуды нескольких низких частот в затылочной области амплитуда которых составляла 0,5–1 мВ. Колебания в альфа- и тета-диапазоне. Введение курам Т

у них видимых признаков отравления. В первые 7 дней массы тела в первые 7 дней ходной. Как правило, не наблюдалась атаксия, находящиеся в стойкие параличи. Непроизвольная вокализация. Увеличение массы тела на 1–2 г. На 14–16 дней гибель кур отмечалась.

Уже на четвертый день отмечались изменения биоэлектрической активности коры головного мозга. Изменения компонентов частотного спектра колебаний в диапазоне альфа-волн, особенно в лобной области. Улучшалась двигательная активность птиц. Улучшалась двигательная активность птиц. Улучшалась двигательная активность птиц.

Через 14 дней эксперимента, наблюдая за поведением кур, наблюдали замедление процессов в лобной и затылочной областях. Наблюдались значительные изменения частоты колебаний (6 кол/с), особенно в лобной области. Дельта-волны также увеличивались. Дельта-волны также увеличивались. Дельта-волны также увеличивались.

На 21 день эксперимента у кур наблюдалось существенное изменение биоэлектрической активности лобной и затылочной областей. Амплитуды медленных колебаний на все исследуемые частоты. Даже в проекционной зоне, вероятно, объясняется ускорением, в частности, коры голо

торые подсчитывали к общему частотному спектру и выражали индексом для данной группы колебаний. Характер изменений позволял судить об угнетении или возбуждении исследуемых областей коры головного мозга. Полученные результаты обработаны статистически по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Проведенные электроэнцефалографические исследования показали, что фоновая ЭКоГ кур была представлена электрическими колебаниями различной частоты и амплитуды, что отражало исходное функциональное состояние коры головного мозга птиц. Так, в покое электрическая активность характеризовалась, в основном, низкочастотным ритмом в тета-диапазоне с амплитудой 35—60 мкВ. Однако характер спонтанной биоэлектрической активности лобной и затылочной областей коры несколько различен. В лобной области наряду с колебаниями в тета-диапазоне значительное место занимают более быстрые колебания в диапазоне альфа-волн — 8—12/с и выше. Суммарный уровень их амплитуды несколько ниже, чем в затылочной области коры.

В затылочной области чаще встречаются медленные дельта-волны, амплитуда которых сильно варьировала, достигая нередко 80—100 мкВ. Колебания в альфа- и бета-диапазонах здесь регистрировались реже.

Введение курам ТКФ в дозе 0,8 г/кг сопровождалось появлением у них видимых признаков интоксикации уже на 2—4 сут. Птицы отказывались от пищи, у них наблюдалась диарея, отставание прироста массы тела в первые 7 дней на 10,5 % ($p < 0,005$) по сравнению с исходной. Как правило, на 10—11 сут после воздействия ТКФ у птиц развивалась атаксия, на 14—16 день — парезы обеих конечностей, переходящие в стойкие параличи. В этот период у птиц часто наблюдалась непроизвольная вокализация. К 28 дню исследования отмечалось уменьшение массы тела на 18,5 % ($p < 0,005$) по сравнению с исходной. Однако гибель кур отмечалась в единичных случаях.

Уже на четвертый день после воздействия ТКФ наблюдались некоторые изменения биоэлектрической активности исследуемых областей коры головного мозга кур, что характеризовалось нарушением соотношения компонентов частотного спектра ЭКоГ в сторону увеличения колебаний в диапазоне альфа-ритма и появлением бета-волн (13—17 Гц), особенно в лобной области коры. В этот период у большинства подопытных птиц улучшалась выраженность реакции усвоения ритма световых мельканий при частоте 8 и 12 Гц в обеих областях. У некоторых кур отмечались судорожные разряды в затылочной области коры в ритм наносимых световых раздражений указанной частоты (рис. 1, Б).

Через 14 дней эксперимента (на фоне парезов конечностей), наоборот, наблюдали замедление основного ритма с некоторой синхронизацией процессов в лобной и затылочной областях, т. е. регистрировались значительные периоды четко выраженного тета-ритма (5—6 кол/с), особенно в лобной области коры. В это время количество дельта-волн также увеличилось в среднем на 68,0 % в лобной области и 40,9 % — в затылочной от исходной величины ($p < 0,005$). Усиление медленной активности сопровождалось снижением ее суммарной амплитуды в среднем на 18—23 % ($p < 0,005$) за счет резкого уменьшения амплитуды биопотенциалов в дельта-диапазоне. В этот период реакция усвоения ритма световых мельканий ухудшалась или сохранялась только на частоту 5 Гц.

На 21 день эксперимента, на фоне проявления стойких параличей, у кур наблюдалось существенное угнетение электрической активности лобной и затылочной областей коры головного мозга со снижением амплитуды медленных колебаний. Реакция усвоения ритма световых мельканий на все исследуемые частоты фотостимулятора отсутствовала даже в проекционной зрительной зоне анализатора (рис. 1, В), что, вероятно, объясняется ухудшением функционального состояния ЦНС и, в частности, коры головного мозга.

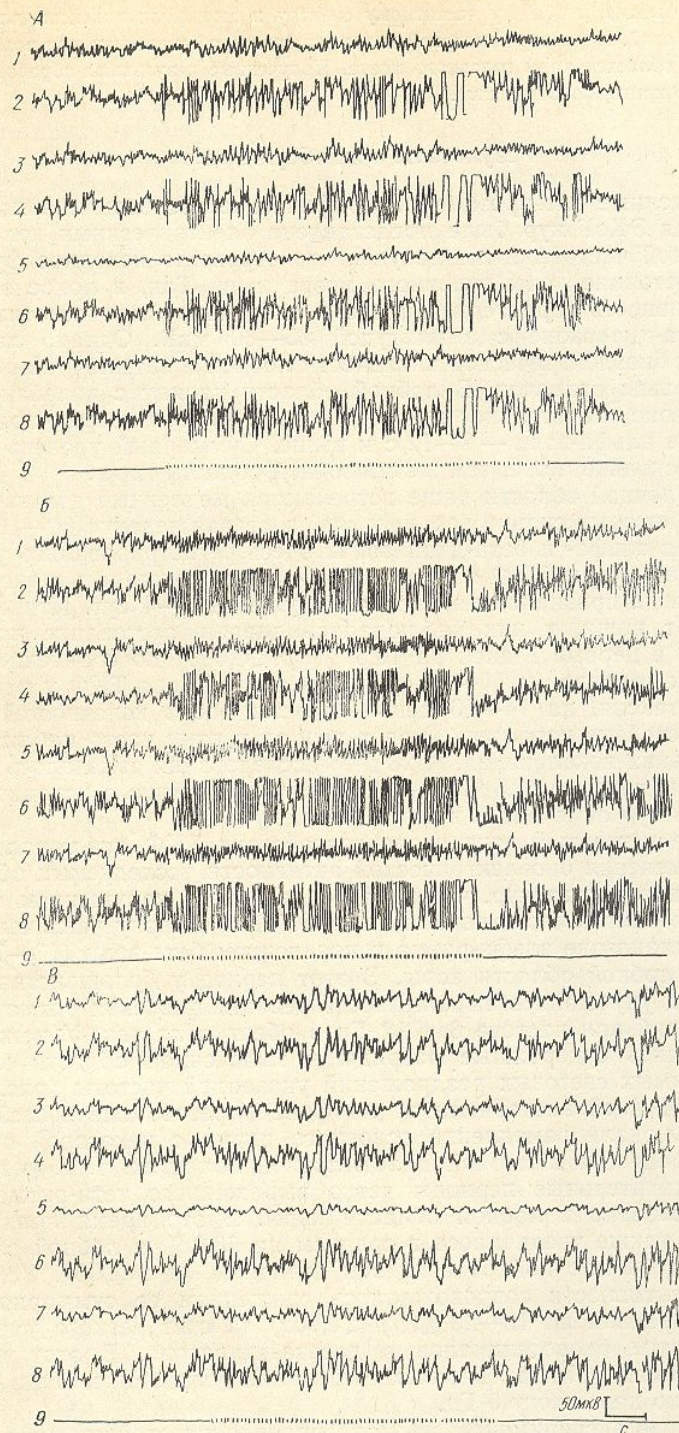


Рис. 1. Влияние ТКФ (0,8 г/кг) на биоэлектрическую активность коры головного мозга кур.

А — ЭКоГ кур до введения ТКФ, Б — соответственно на 4 и 21 день после затравки. Отведения моно (1—4) и биполярные (5—8); 1, 5 — лобной области коры левого полушария; 3, 7 — правого полушария; 2, 6 — затылочной области левого полушария; 4—8 — правого полушария, 9 — вспышки света частотой 12/с.

Как видно из пр активности коры го 0,8 г/кг, вызывающе до появления выраж 7 сут). Эти ранние н ческих процессов, св будимости в нервны рассматривать как

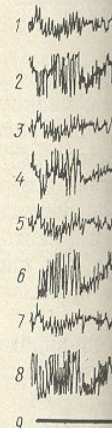


Рис. 2. ЭКоГ кур после н дейст

системы на воздейс торых относится ТК ности вызывают аце (тиофос, фосфакол, людей и животных н появлением бета-рит

В дальнейшем н амплитудная ритмик исследования (на ф ТКФ), отражает, по головного мозга.

В пользу развит также данные функ трической активности явилось результатом проводилось ухудш световых мельканий

Применение в ка тора МОГС фенобар женный, положитель зов и параличей на 21 день сохранилось

Электроэнцефало диэтиксимом в соче состояние центральн это действие проявля ных кур изменение блюдалась некоторая воения ритма светов обусловленные повы нако по мере прояв

Как видно из представленных данных, изменение биоэлектрической активности коры головного мозга кур при воздействии ТКФ в дозе 0,8 г/кг, вызывающей нейропаралитическое действие, наблюдается еще до появления выраженной клинической картины интоксикации (на 4—7 сут). Эти ранние нарушения, проявляющиеся активацией биоэлектрических процессов, связаны, по-видимому, с некоторым повышением возбудимости в нервных центрах, которые, по всей вероятности, можно рассматривать как неспецифическую реакцию центральной нервной

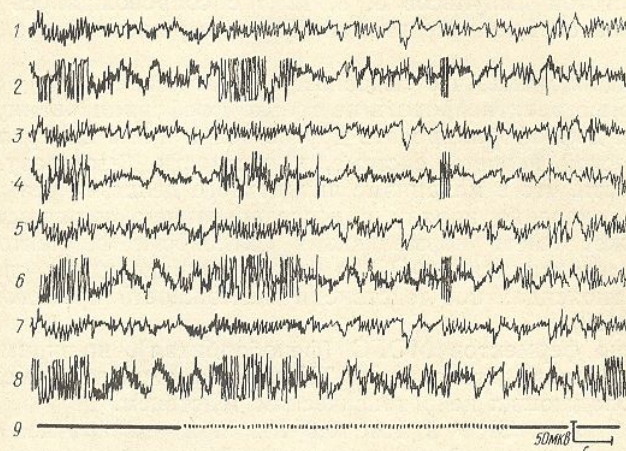


Рис. 2. ЭКоГ кур после комплексного лечения диэтиксимом и фенobarбиталом на фоне действия ТКФ (0,8 г/кг). 21 день эксперимента.

Условные обозначения см. рис. 1.

системы на воздействие антихолинэстеразных препаратов, к числу которых относится ТКФ. Подобные нарушения биоэлектрической активности вызывают ацетилхолин и эзерин [3]. При воздействии ряда ФОС (тиофос, фосфакол, хлорофос, карбофос) изменения биотоков мозга у людей и животных носили аналогичный характер и характеризовались появлением бета-ритмов и судорожных разрядов [1, 3].

В дальнейшем наблюдаемая медленноволновая [1—3 в с] низкоамплитудная ритмика, регистрируемая на ЭКоГ кур на 14—21 день исследования (на фоне выраженного нейропаралитического действия ТКФ), отражает, по-видимому, развитие тормозных процессов в тканях головного мозга.

В пользу развития процесса торможения в коре свидетельствуют также данные функциональной пробы. Так, смещение спектра биоэлектрической активности в сторону увеличения дельта-волн, что, очевидно, явилось результатом изменения функционального состояния ЦНС, сопровождалось ухудшением или исчезновением реакции усвоения ритма световых мельканий на фотостимуляцию частотой 5, 8 и 12 Гц.

Применение в качестве лечебных средств РХ диэтиксима и индуктора МОГС фенobarбитала в наших исследованиях оказывало выраженный положительный эффект и предотвращало развитие у кур парезов и параличей на протяжении 30 дней эксперимента. Однако на 16—21 день сохранилось нарушение походки (атаксия).

Электроэнцефалографические исследования показали, что лечение диэтиксимом в сочетании с фенobarбиталом улучшает функциональное состояние центральной нервной системы при отравлении ТКФ. Однако это действие проявляется не сразу. Так, в первые 4—7 дней у подопытных кур изменение ЭКоГ развивалось по типу отравления ТКФ. Наблюдалась некоторая активация биопотенциалов, усиление реакции усвоения ритма световых мельканий более высокой частоты (8, 12 Гц), обусловленные повышением возбудимости коры головного мозга. Однако по мере проявления действия терапевтических средств (на 10—

14 день исследования) в отличие от соответствующего в этот период нарушения частотного спектра ЭКоГ под влиянием ТКФ, напротив, происходило значительное восстановление исходных показателей биоэлектрической активности (рис. 2). Так, на ЭКоГ исследуемых областей коры головного мозга регистрировались в основном колебания биопотенциалов в диапазоне тета-ритма с амплитудой 30—40 мкВ. Более быстрая активность (8—12 в с) представлена отдельными вспышками, чаще в лобной области коры. Предъявление курам светового раздражителя с частотой импульсов 5, 8, 12 в с сопровождалось реакцией усвоения ритма световых мельканий, более выраженной в затылочной области.

Можно предположить, что лечебный эффект диэтиксима обусловлен его способностью реактивировать не только фосфорилированную холинэстеразу, но и дефосфорилировать другие белки как в центральной, так и периферической нервной системе, в частности, β -эстеразу. Следует также учитывать, что в механизме антидотного действия реактиваторов существенное значение наряду с восстановлением активности холинэстеразы может иметь нормализация активности ферментов, ответственных за детоксикацию ФОС, а также наличие у них способности оказывать антиоксидантное действие и возможность прямого связывания с ФОС [9, 12].

Индукторы ферментов МОГС (фенобарбитал), по-видимому, способствуют ускорению детоксикации ТКФ, а возможно и промежуточных продуктов, обладающих нейротоксическим действием.

Таким образом, ТКФ в дозе 0,8 г/кг при однократном введении оказывает выраженное нейротоксическое действие, немаловажную роль в развитии которого играет нарушение функционального состояния центральной нервной системы. При этом отмечены фазовые изменения ЭКоГ, проявляющиеся в первые дни в активации биоэлектрических процессов, затем — в резком усилении медленной активности в лобной и затылочной областях коры головного мозга, а также значительном снижении суммарной амплитуды.

Повышение возбудимости центральной нервной системы, наблюдаемое еще до развития клинической картины интоксикации, очевидно, можно рассматривать как первичную реакцию нервной системы на воздействие антихолинэстеразных препаратов. Резкое замедление биоэлектрической активности лобной и затылочной областей коры головного мозга на фоне парезов и параличей, по всей вероятности, связано с непосредственным влиянием ТКФ на нейроны головного мозга и, в частности, на ядра таламуса, в результате чего активируется таламическая система, которая принимает участие в генерации медленной активности [9].

В заключение можно сделать вывод, что центральный реактиватор холинэстеразы диэтиксим и индуктор МОГС фенобарбитал в значительной степени противодействуют развитию замедленного нейротоксического эффекта при введении курам триортотокрезилфосфата. Об этом свидетельствует заметная нормализация биоэлектрической активности коры головного мозга кур через 14—21 день после введения фосфорорганического препарата совместно с лечебными средствами, а также ослабление нарушений двигательной активности — отсутствие парезов и параличей.

L. K. Ershova, N. V. Kokshareva

RESPONSE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM TO DIETHYXIM AND PHENOBARBITAL AFTER TRIORTHOCRESYLPHOSPHATE ACTION

Medical agents (diethyxim, phenobarbital) were studied for their complex action on the bioelectrical activity of the cerebral cortex in chicken after administration of the neuroparalytic anticholinesterase triorthocresylphosphate (TCP) preparation. In the case of single peroral administration of the preparation to chicken (0.8 g/kg) it induces develop-

ment of pareses and para
of the frontal and occipit
ticator (diethyxim) and p
counteract the paralysis
under examination being

Institute of Hygiene and
Polymers and Plastics, K

1. Александровский В. И. нервная системы в т... дами и дихлорэтаном вып. 127, с. 126—130.
2. Боголенов Н. К., Кап... отравления хлорофоса
3. Голиков С. Н., Розен... Л.: Медицина, 1964.
4. Зильбер Ю. Д. Некот... го действия трикрези... токсикологии при про... торов. М., 1973, с. 90—
5. Казан Ю. С., Кокшаре... ние индукции цитохро... фосфорорганическими
6. Кокшарева Н. В., Ери... медленного нейротокси... тцидов.— В кн.: II с... с. 204.
7. Кокшарева Н. В., Ков... эстеразы диэтиксима н... медицины, 1977, № 1, с...
8. Кривенчук В. Е., Петр... эфиры тиогидроксидов... № 1, с. 131—132.
9. Прозоровский В. Б., С... антихолинэстеразных с...
10. Ройтбак А. И. Биоэлек... тронцефалографически... с. 87—91.
11. Трмасов М. Я., Жуко... гиподинамики мозга у... фективных методов пр... ваниях. Казань, 1982, с...
12. Cohen S. D. Carboxyles... Toxikol., 1981, 49, N 1, p...
13. Jonson M. K. Organoph... of action and structure a...
14. Jonson M. K. Neurotox... N 5778, p. 105—106.

Киев. ин-т гигиены и токс... пестицидов, полимер. и плас...

УДК 612.67.014.423.4:612.743+612.8

ВОЗРАСТН МЕМБРАННОГО ПРИ ВО АКТИВ

Работами последни... потенциала (МП) клет... наоправленно: в один... гих — МП остается неиз...