

## СТЕПЕНЬ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ НЕЙРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ

Новосибирский НИ санитарный институт

Проблема оценки избирательности нейрогенных эффектов — самая трудная в объемной токсикометрии. Трудности начинаются уже с подбора эталонных веществ и выстраивания их в упорядоченный ряд на основании данных литературы (Н. В. Лазарев; М. А. Машковский; В. Н. Семенова). По любому другому типу действия всегда можно найти яд, практически не поражающий данную систему или орган. Веществ, не воздействующих на нервную систему, в природе нет, ибо функция ее состоит в интеграции прочих функций, и где бы ни произошел «полом», он неизбежно вызовет более или менее выраженный «нейрогенный» эффект. Отсутствием избирательного поражения нервной системы приходится называть (достаточно условно) такое действие ядов, при котором иной, не нейрогенный эффект явно преобладает над нейрогенным.

В настоящее время схема градированного определения избирательности нейрогенных эффектов апробирована нами на 8 эталонных веществах. В этом ряду вещества, не поражающие избирательно нервную систему, представлены диоксаном (ДО) — модельным паренхиматозным ядом и бензолом (Б) — типичным «кровяным» ядом. Противоположный полюс — явное преобладание нейрогенных эффектов над всеми прочими. К веществам данного типа можно с уверенностью отнести тетраэтилсвинец (ТЭС), вызывающий классическую энцефалопатию, наркотик ацетон (Ац) и психотропный препарат фенамин (Ф). К этим веществам примыкает четыреххлористый углерод ( $CCl_4$ ) — тоже сильный наркотик и к тому же яд, широко используемый для моделирования органических

поражений ЦНС. Он, однако, является одновременно и модельным паренхиматозным ядом, что заставляет в упорядоченном (по убыванию) ряду поместить его после ТЭС, Ац и Ф. Политропный яд этиленхлоргидрин (ЭТХГ) и диэтиламин (ДЭА) с выраженным, но не абсолютно преобладающим действием на сердечно-сосудистую систему займут третье место в этом ряду, который будет выглядеть так:

ТЭС, Ац, Ф →  $CCl_4$  → ЭТХГ, ДЭА → ДО, Б.

При разработке количественных критериев избирательности нейрогенных эффектов был применен подход, общий для всех исследований по объемной токсикометрии: годен тот критерий, который правильно отразит заданную эталонными веществами последовательность (упорядоченный ряд). Общими были также некоторые другие элементы исследования: подопытные животные (белые мыши), способ введения ядов (внутрибрюшинный) и принцип их дозирования, при котором все испытанные дозы могли быть выражены в шагах от  $LD_{50}$ , а каждый следующий шаг соответствовал дозе, в 2 раза меньшей предыдущей (первый шаг  $1/2 LD_{50}$ , второй  $1/4 LD_{50}$  и т. д.). Этот способ выражения доз (в шагах от  $LD_{50}$ ) несколько необычен, однако весьма удобен при обсуждении результатов и формировании критериев. Мы будем им пользоваться в ходе дальнейшего изложения.

Поиск количественной меры избирательности нейрогенных эффектов был осуществлен в несколько этапов.

На первом этапе было взято 4 вещества (Ац, ЭТХГ, ДЭА и ДО) и для них определены пороги

по следующим показателям: мышечной силе (МС), суммационно-пороговому показателю (СПП), двигательной активности (ДА) и краткосрочной памяти (КП). Результаты этого этапа представлены нами ранее (С. В. Сперанский, 1977а). Здесь нет нужды останавливаться на них подробно, необходимо лишь упомянуть о выводах, определивших последующие этапы. Пороги по ДА — КП в шагах от LD<sub>50</sub> ни в какой мере не отразили заданной эталонными веществами выраженности нейрогенных эффектов. В дальнейшей работе мы отказались от определения этих показателей. Пороги по мышечной силе и СПП оказались близки между собой и хорошо дополняли друг друга, однако и они при соизмерении с LD<sub>50</sub> очень слабо коррелировали с выраженностью нейрогенного действия ядов (отличие между крайними представителями «оси» всего на 2 шага, т. е. в 4 раза).

Мы предположили, что положение может быть существенно улучшено путем замены среднесмертельной дозы, используемой в качестве точки отсчета, иным интегральным показателем реакции организма, более близким по уровню к порогу нейрогенного действия яда. Ожидалось, что при этих условиях искажающее действие других особенностей токсического эффекта, кроме избирательности поражения нервной системы, уменьшится и соотношение порогов даст искомые критерии. Это привело нас к изучению неспецифических реакций у белых мышей.

На втором этапе исследования мы разработали схему оценки порогов неспецифического действия ядов по изменению массы надпочечников. Наши ожидания полностью оправдались: для четырех указанных веществ было получено очень четкое соответствие соотношения порогов нейрогенного действия (по МС и СПП) и порогов по реакции надпочечников с заданной эталонными веществами градацией избирательности поражения нервной системы.

Однако метод определения порогов неспецифического действия по реакции надпочечников оказался весьма трудоемким и требовал громадного расхода животных. Поэтому на третьем этапе исследования мы стали искать иной (более дешевый) способ учета неспецифической реакции, что привело нас к разработке метода фракционного голодания (С. В. Сперанский, 1977б). Неспецифичность этого метода была подтверждена тем, что найденные с его помощью пороги оказались линейно зависящими от порогов по реакции надпочечников. На этом этапе нами была предложена первая (ориентировочная) классификационная шкала для оцен-

ки выраженности нейрогенных эффектов по  $\frac{Lim_{нс}}{Lim_{идп}}$ , где Lim<sub>нс</sub> — порог нейрогенного действия, определяемый как среднее геометрическое из порогов по влиянию на МС и СПП, а Lim<sub>идп</sub> — порог неспецифического действия по методу фракционного голодания (С. В. Сперанский, 1977в).

Четвертым этапом исследования было расширение числа эталонных веществ с целью дальнейшей апробации или усовершенствования найденного критерия. Справедливым оказалось второе, т. е. потребовалась трансформация, уточнение самого критерия.

Данные о порогах неспецифического и нейрогенного действия 8 эталонных веществ представлены в таблице.

Если мы попытаемся применить ранее предложенный нами критерий  $\left(\frac{Lim_{нс}}{Lim_{идп}}\right)$  при выражении обоих порогов в долях от LD<sub>50</sub> или разность между Lim<sub>нс</sub> и Lim<sub>идп</sub> в шагах, что в сущности то же самое, но удобнее, то получим явное искажение заданных эталонными веществами градаций избирательности нейрогенных эффектов. В этом случае окажется, например, что ТЭС обладает меньшей избирательностью поражения нервной системы, чем ДО, а CCl<sub>4</sub> — меньшей, чем ЭТХГ. В чем причина этого несоответствия? Думается, что мы преждевременно «забраковали» такой показатель, как дистанция между LD<sub>50</sub> и порогом нейрогенного действия. Эта дистанция действительно не определяет однозначно выраженности нейрогенного действия. Однако она включает наряду с другими особенностями токсического действия (прежде всего широкой зоны токсического эффекта) информацию о нейрогенной избирательности ядов.

В то же время мы переоценили информативность отношения  $\frac{Lim_{нс}}{Lim_{идп}}$ . Оказалось, что оно однозначно определяет выраженность нейрогенного действия лишь для частного случая, когда пороги действия веществ по «нервным» показателям в долях или шагах от LD<sub>50</sub> близки между собой. Для веществ, имеющих очень низкие пороги (как CCl<sub>4</sub> и особенно ТЭС) закономерно изменяется соотношение чувствительности между методами определения МС и СПП и методом фракционного голодания (в пользу последнего). Выходом из положения может быть только интеграция данных по обоим показателям, каждый из которых несет в себе частичную информацию о выраженности нейрогенного действия ядов. Простейшей формой такой интеграции является сложение (в шагах) 2 дистанций: от LD<sub>50</sub> до Lim<sub>нс</sub> и от Lim<sub>идп</sub> до Lim<sub>нс</sub>. При этом нам пред-

Пороги неспецифического и нейрогенного действия эталонных веществ в шагах от LD<sub>50</sub>

Порог	ТЭС	Ац	Ф	CCl <sub>4</sub>	ЭТХГ	ДЭА	ДО	В
Lim <sub>идп</sub>	23	5	9	14	8	6	9	12
Lim <sub>МС</sub>	25	14	16	17	14	13	10	10
Lim <sub>СПП</sub>	21	14	15	18	12	12	12	13
Lim <sub>нс</sub>	25	14	16	18	14	13	12	13
П <sub>нс</sub>	27	23	23	22	20	20	15	14

Примечание. П<sub>нс</sub> — показатель избирательности нейрогенного действия.

ставляется более правильным учитывать в качестве  $\text{Lim}_{\text{нс}}$  не среднее 2 порогов (по МС и СПП), а меньший из них. Это лучше соответствует самому понятию порога как минимальной дозы, с которой начинается проявление токсического действия. Результат интеграции ( $\text{П}_{\text{нс}}$ ) представлен в нижней строке таблицы. В соответствии с изложенным выше  $\text{П}_{\text{нс}} = \text{Lim}_{\text{нс}} + (\text{Lim}_{\text{нс}} - \text{Lim}_{\text{идп}}) = 2 \text{Lim}_{\text{нс}} - \text{Lim}_{\text{идп}}$ .

Как нетрудно убедиться,  $\text{П}_{\text{нс}}$  правильно отражает заданный эталонными веществами ряд по убыванию выраженности избирательного поражения нервной системы. Следовательно, данный показатель может быть искомым критерием. В зависимости от величины  $\text{П}_{\text{нс}}$  предлагаются следующие классы избирательности нейрогенного действия ядов: более 22—1-й класс, 21—22—2-й, 19—20—3-й, менее 19—4-й класс. В соответствии с этой классификацией ТЭС, Ац и Ф присваивается I класс,  $\text{CCl}_4$ —II, ДЭА и ЭТХГ—III, ДО и Б—IV класс.

Естественно задать вопрос: а есть ли необходимость в определении двух «нервных» показателей или достаточно одного из них, и если да, то какого именно?

Высокая корреляция между порогами токсического действия по изменению МС и СПП несомненна. В 6 из 8 случаев различие порогов оказалось в пределах двух шагов, и лишь в 2 случаях оно было более значительным, причем в одном (ТЭС) «в пользу» мышечной силы, а в другом (Б) «в пользу» СПП. Тем не менее опора на один лишь СПП привела бы к искажению градаций, заданных упорядоченным рядом веществ (ТЭС «незаконно» понизился бы в классе избирательности, а нейрогенность  $\text{CCl}_4$  была бы агравирована). При опоре на одну лишь МС каждое вещество попало бы в тот же класс избирательности, что при оценке по двум показателям.

Все же мы считаем более надежным определение порогов по обоим показателям, тем более, что они могут учитываться параллельно, на тех же животных; если при дальнейшем увеличении числа изученных веществ учет СПП не будет влиять на квалификацию избирательности их нейрогенного действия, то этот показатель, естественно, «отомрет», т. е. будет исключен из схемы объемно-токсикомерических определений.

Для реализации предлагаемой схемы экспери-

мента по определению избирательности нейрогенного действия ядов необходимо иметь в виду следующее.

1. МС и СПП определяются у мышей динамически через 1, 3 и 6 ч, через 1 сут и 1 нед после введения исследуемых веществ.

2. На всем протяжении эксперимента подопытные и контрольные животные содержатся вместе, в противном случае резко возрастает информационный шум (С. В. Сперанский, 1971).

3. Регистрация данных должна происходить без знания того, к какой группе относится каждое животное (в противном случае возможно существенное влияние гипотезы о наличии или отсутствии эффекта на результат).

4. МС и СПП можно сравнивать с контролем не только в отдельных временных точках, но и по периодам наблюдений (С. В. Сперанский, 1974, а, б, 1975).

Кроме изложенной выше схемы эксперимента, предусматривающей градуированную оценку избирательности нейрогенного действия ядов, нами разработана другая, менее трудоемкая форма опыта, дающая альтернативный ответ на тот же вопрос (С. В. Сперанский, 1980).

Л и т е р а т у р а. Вредные вещества в промышленности.

Под ред. Н. В. Лазарева. Л., 1971.

Машковский М. А. Лекарственные средства. М., 1972

Семенова В. Н. Изучение специфичности некоторых системных поражений при интоксикации ЭТХГ. Автореф дис. канд. Омск, 1975.

Сперанский С. В. — В кн.: Научные основы современных методов гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде. М., 1971, с. 152—158.

Сперанский С. В. — В кн.: Гигиена и профессиональные заболевания. М., 1974а, с. 116—125.

Сперанский С. В. — Гиг. и сан., 1974б, № 3, с. 90—92.

Сперанский С. В. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Метод. рекомендации. Новосибирск, 1975.

Сперанский С. В. — В кн.: Гигиена труда и профилактика профессиональных заболеваний рабочих угольной и химической промышленности Сибири. М., 1977а, с. 73—75.

Сперанский С. В. — В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды и оздоровления условий труда при развитии крупных промышленных комплексов в Сибири. М., 1977б, с. 162—165.

Сперанский С. В. — Гиг. и сан., 1977в, № 9, с. 76—79.

Сперанский С. В. — Там же, 1980, № 7, с. 50—52.