

Канд. биол. наук С. В. Сперанский

УЧЕТ СУММАЦИОННО-ПороГОВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ПРИ ОДНОКРАТНЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ЗАТРАВКАХ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Определение порогов однократного действия ядов на кроликах (будь то метод Е. И. Люблиной или предложенный нами метод «живых электродов») имеет ряд общих недостатков.

Смысл такого рода определения в значительной мере заключается в возможности сопоставления порогов однократного действия с другими показателями токсичности. Когда различные показатели токсичности сопоставляются по разным видам животных (например, данные о летальности мышей с данными о порогах токсического действия на кроликах), то такое сопоставление неправомерно. Незвестной составляющей полученных соотношений в этом случае оказывается видовая чувствительность животных, всегда таящая в себе возможность ошибочного толкования полученных результатов. Существенным доводом в пользу применения белых мышей при определении порогов токсического действия ядов служит доступность и дешевизна этих животных. В тех случаях, когда исследуемое вещество дефицитно, важным может оказаться то, что его понадобится для проведения исследования на мышах по крайней мере на порядок меньше, чем для получения аналогичных результатов на кроликах.

В качестве критерия токсического воздействия мы избрали изменения суммационно-порогового показателя (СПП). В ряде наших работ был описан и обоснован этот метод, а также показаны преимущества его по сравнению с учетом суммационных чисел, реобазы и хронаксии (С. В. Сперанский, 1962, 1965). В настоящей статье приводятся описание опытов и результаты определения порогов токсического действия в ходе однократных ингаляционных затравок белых мышей 3 веществами — ацетоном, этиленхлоргидрином (ЭТХГ) и дихлордиметилловым эфиром (ДХДМЭ).

Подопытных животных (5 или 6 особей) помещают в затравочную камеру, где в нужный момент создают требуемую концентрацию летучего соединения (в наших опытах затравки были статическими). Туда же ставят штатив с электродами (импульсатор остается снаружи). Предпочтительно помещать по 1 мышь в специальные норки-патрончики из металлической сетки (укрепленные на общем основании, под условными номерами 1, 2, 3 и т. п.). Если сажать их вместе в обыкновенные клетки типа террариумов и поочередно извлекать для исследования в соответствии с метками, это потребует большого напряжения от экспериментатора. Все манипуляции с животными экспериментатор проводит одной рукой, через окно в камере с плексигласовым рукавом. Работа с импульсатором и регистрация результатов осуществляются другой рукой.

Первый этап опыта — определение фона (это можно делать при открытой двери камеры, что облегчает работу). У 5—6 животных поочередно определяют СПП. Затем показатель учитывают вторично, в третий раз и т. д. до получения устойчивого фона по меньшей мере у 3 животных. Рекомендуемый нами критерий устойчивости фона таков: крайние из 3 последних величин СПП должны отличаться друг от друга не более чем на 3 В¹.

Как только достигается желаемый результат, избыточных мышей (не давших ровного фона) удаляют из камеры. Камеру закрывают и вносят в нее исследуемое вещество. Дальнейшую работу выполняют в том же

¹ Многие исследователи определяют СПП не в вольтах, а в условных единицах. В этом случае можно поставить условием, чтобы максимальная величина показателя отличалась от минимальной не более чем на 20% среднего значения СПП для интактных животных (округленно).

Контроль к определению порогов однократного действия токсических веществ по изменению СПП у белых мышей

№ мышей	Исходный период (фон)		Период, соответствующий экспозиции		Учитываемые показатели		
	абсолютные величины СПП	$M_{исх}$	абсолютные величины СПП	$M_{эксп}$	$\frac{M_{эксп} \times 100\%}{M_{исх}}$	R_1	R_2
1	9; 8; 10	9,0	11; 9; 11; 9	10,0	111	2	3
2	11; 11; 11; 11	11,0	11; 12; 11; 14	12,0	109	3	3
3	12; 15; 14	13,7	13; 14; 12; 11	12,5	91	3	4
4	12; 10; 12	11,3	13; 9; 11; 10	10,8	96	4	4
5	11; 10; 11	10,7	9; 14; 12; 12	11,8	110	5	5
6	16; 17; 16	16,3	13; 16; 10; 13	13,0	80	6	7
.
.
Средние результаты по 22 мышам		14,8(7,7 ÷ ÷ 24,7)		14,1(6,0 ÷ ÷ 21,7)	96,3(74 ÷ ÷ 115)	4,7(2 ÷ 8)	5,5(3 ÷ 10)

Обозначения: здесь и в табл. 2 R_1 — размах колебаний величин СПП в ходе затравки (или периода, ей соответствующего); R_2 — общий размах колебаний величин СПП с учетом исходного периода.

порядке, что и при установлении фона, с той лишь разницей, что на этот раз строго соблюдают 10-минутные интервалы между отдельными определениями СПП у каждого животного. Одновременно отбирают пробы воздуха для анализов. Это может сделать сам экспериментатор, используя 3- и 5-минутные промежутки времени между отдельными сериями определений СПП. Следует, однако, оговориться, что при работе более чем с 3 мышами уже нельзя обойтись без специального помощника, который бы отбирал пробы.

Для того чтобы показать и как учитывают результаты каждого эксперимента, а также дать представление о норме, мы приводим данные о 6 мышках из 22 испытанных нами в контроле (табл. 1). В итоговой части табл. 1 приведены некоторые величины, характеризующие всех испытанных мышей.

Как видно из табл. 1, для каждой мыши учитывают 3 итоговых критерия: средние величины СПП во время затравки (в % к исходным значениям показателя) и 2 варианта размаха, характеризующие стабильность реакции животных на электрический ток.

Испытав действие яда в заданной концентрации, можно по каждому из этих критериев сравнить результаты с контролем. Сравнение производят обычными статистическими методами. Каждую концентрацию испытывают в 2—3 опытах (на 7—14 мышках). Результаты испытания нескольких концентраций сводят в обобщенную таблицу. В качестве иллюст-

Таблица 2

Итоги определения СПП в ходе ингаляционных затравок белых мышей симметричным ДХДМЭ

Концентрация ДХДМЭ (в мг/м ³)	n	Средние величины СПП во время затравки (в % к исходным)	R_1	R_2
Контроль	22	96	4,7	5,5
0,32	8	96	5,4	5,9
0,6	11	92	6,9*	9,2*
1,7	7	103	8,4*	10,1*
3,1	7	87*	7,9*	9,3*
14	7	72**	5,6	7,5*
70	7	117*	8,2*	9,7*

Примечание. n — число животных, на которых была испытана данная концентрация вещества; звездочкой обозначены результаты, достоверно отличающиеся от контроля ($P < 0,05$); две звездочки означают высокую достоверность отличия ($P < 0,01$).

рации мы приводим такую таблицу (2) для 1 из испытанных нами веществ — ДХДМЭ.

Как видно из табл. 2, пороговая концентрация ДХДМЭ оказалась на уровне 0,6 мг/м³. При этом первые 2 действующие концентрации (0,6 и 1,7 мг/м³) не вызвали сдвига абсолютных значений СПП. Однако резкая неустойчивость реакции животных (чередование возбуждательного и тормозного процессов) отразилась на увеличении разброса показателя (R_1 и R_2). При концентрации 3,1 мг/м³ проявилось отчетливое возбуждающее действие изучаемого вещества (уменьшение СПП). Это действие было еще более сильным при концентрации 14 мг/м³. Лишь наибольшая из испытанных концентраций, превосходящая пороговую на 2 порядка, оказала тормозное действие на центральную нервную систему (увеличение СПП).

Совершенно иной характер токсичности ЭТХГ: уже пороговая концентрация этого вещества (2,9 мг/м³) вызывала достоверное увеличение СПП. В дальнейшем возрастание интенсивности токсического воздействия приводило лишь к усилению эффекта без изменения его качества.

Действие ацетона отличалось от действия ДХДМЭ и ЭТХГ. Как и при испытании ДХДМЭ, первым проявлением токсического эффекта в ряду возрастающих концентраций яда было увеличение размаха колебаний СПП (концентрация 0,12 мг/м³). Концентрации 0,25, 0,5 и 1 мг/м³ приводили к статистически достоверному увеличению СПП. Еще более высокие концентрации (2 и 3 мг/л) не вызвали сдвигов абсолютных значений СПП: эффект проявлялся лишь в резком увеличении размаха колебаний показателя. Наконец, самые большие из испытанных концентраций (5 и 10 мг/л) оказывали угнетающее действие на центральную нервную систему.

Различия в токсическом эффекте 3 испытанных ядов хорошо укладываются в представления о трехфазном действии агентов на возбудимые ткани (Л. Л. Васильев; П. В. Симонов, и др.). Для ДХДМЭ характерна широкая зона возбуждающего действия (2-я фаза), для ЭТХГ — эффект угнетения центральной нервной системы (по-видимому, парабитического характера); при действии ацетона можно проследить последовательную смену всех 3 фаз, однако фаза возбуждения имеет относительный характер. Определение СПП в ходе затравок животных позволяет оценить не только пороги токсического действия каждого исследованного вещества, но и зоны характерных для него эффектов. При дальнейшем накоплении материала это может стать основой для теоретических обобщений, внести новые элементы в классификацию токсических веществ и т. д.

Остановимся кратко на токсикологических характеристиках 3 рассматриваемых веществ. Ацетон является классическим наркотиком, первичность, преимущественность поражений этим веществом центральной нервной системы не вызывает сомнений. Напротив, ДХДМЭ, как показал результат хронического эксперимента, действует преимущественно на функцию дыхания, поражая также паренхиматозные органы. Действие его на нервную систему выражено слабо (С. В. Сперанский, и др.). ЭТХГ является в первую очередь гепатотропным ядом, однако он оказывает сильное влияние и на ряд функций центральной нервной системы (В. Н. Семенова и С. С. Казанина).

Таким образом, данные длительных экспериментальных и клинических наблюдений позволяют расположить 3 рассматриваемых вещества в следующий ряд по убыванию удельного веса поражений нервной системы в общей сумме токсических эффектов:

Ацетон —→ ЭТХГ —→ ДХДМЭ

Можно предположить, что отношение $\frac{LC_{50}}{\text{Lim}_{\text{СПП}}}$ для того же вида животных будет тем больше, чем сильнее (относительно) данное вещество действует на нервную систему. Действительно, это отношение составило для аце-

тона порядка 700^1 , для ЭТХГ — 98 и для ДХДМЭ — 58. Следовательно, сопоставление смертельных концентраций с пороговыми по СПП может стать фрагментом количественной характеристики специфического действия ядов: оно позволит оценивать удельный вес поражений нервной системы в общей сумме токсических факторов, прогнозируя результаты хронических экспериментов.

Наконец, каснемся вопроса о соотношении чувствительности методов определения порогов однократного действия кроликов и белых мышей. Для ДХДМЭ порог, определенный по методу Е. И. Люблиной, $\text{Lim}_d = 14 \text{ мг/м}^3$, по методу «живых электродов» — $\text{Lim}_{\text{жэ}}$ (на кроликах) = $7,5 \text{ мг/м}^3$, $\text{Lim}_{\text{спп}}$ (на мышах) = $0,6 \text{ мг/м}^3$. Для ЭТХГ — $\text{Lim}_d = 21 \text{ мг/м}^3$, $\text{Lim}_{\text{жэ}} = 15 \text{ мг/м}^3$ и $\text{Lim}_{\text{спп}} = 2,9 \text{ мг/м}^3$. Для ацетона — $\text{Lim}_d = 1 \text{ мг/л}$ и $\text{Lim}_{\text{спп}} = 0,12 \text{ мг/л}$ ($\text{Lim}_{\text{жэ}}$ не определялся).

Абсолютные величины порогов токсического действия для белых мышей оказались в среднем примерно на порядок ниже порогов для кроликов. Даже с учетом большего фактического поступления яда на единицу веса тела мыши по сравнению с кроликом (при действии тех же концентраций) это говорит о том, что метод, рекомендуемый нами для мышей, по крайней мере не ниже по чувствительности, чем методы, применяемые на кроликах.

ЛИТЕРАТУРА. Васильев Л. Л. В кн.: Проблемы физиологии центральной нервной системы. М. — Л., 1957, с. 103. — Люблина Е. И. В кн.: Сборник работ Токсикологической лаборатории Ленинградск. научно-исслед. ин-та гигиены труда и проф. заболеваний. Л., 1948, в. 5, с. 51. — Семенова Н. В., Казанина С. С. В кн.: Гигиена и профессиональные заболевания. М., 1972, с. 55. — Симонов П. В. Три фазы в реакциях организма на возрастающий стимул. М., 1962. — Сперанский С. В. В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М., 1962, с. 63. — Он же. Фармакол. и токсикол., 1965, № 1, с. 123. — Он же. Гиг. и сан., 1972, № 5, с. 69. — Сперанский С. В., Виногоорова В. А., Шварц Б. Б., Семенова В. Н. Гигиена и профессиональные заболевания. М., 1972, с. 61.

Поступила 23/V 1973 года