

Е.В. Катаманова, Л.М. Соседова

ВЛИЯНИЕ ВИНИЛХЛОРИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ВОЗДЕЙСТВИЯ

АФ – НИИ медицины труда и экологии человека ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Ангарск)

Рассматриваются вопросы изменений биоэлектрической активности коры головного мозга белых крыс в динамике постконтактного периода ингаляционного воздействия винилхлорида. Установлены особенности нарушений электроэнцефалографии коры головного мозга, в зависимости от срока обследования.

Ключевые слова: винилхлорид, белые крысы, электроэнцефалография

VINYL CHLORIDE INFLUENCE ON THE INDICES OF ELECTROPHYSIOLOGICAL ACTIVITY OF RAT BRAIN CORTEX A LONG-TERM AFTER EXPOSURE

E. Y. Katamanova, L.M. Sosedova

Institute of Occupational Health and Human Ecology, Scientific Center of Medical Ecology, Eastern-Siberian Scientific Center, Siberian Division of RAMS, Angarsk

The issues of the changes of the bioelectrical brain cortex activity in the albino rats are considered in the dynamics of the post-contact exposure period to vinyl chloride. The disorder features of the brain cortex electroencephalography have been revealed depending on the examination term.

Key words: vinyl chloride, albino rats, electroencephalography

Одной из актуальных проблем профессиональной патологии является поражение нервной ткани при действии нейротоксикантов. Необходимость изучения данных вопросов обусловлена недостаточной определенностью патогенетических механизмов токсических поражений ЦНС при воздействии производственных нейротропных факторов как при остром, так и при хроническом отравлении. Особую значимость приобретают исследования патогенеза неврологических расстройств в отдаленный постконтактный период воздействия.

Согласно данным литературы, винилхлорид, используемый в хлорорганическом производстве поливинилхлоридных смол, вызывает при хроническом отравлении ангиодистонический синдром, вегетативную дисфункцию, поражение ядер лицевого, слухового и подъязычного нервов, вегетативно-сенсорные полиневриты [1, 3, 4]. В эксперименте при длительном непрерывном (в течение 12 месяцев) воздействии у крыс развиваются дегенеративные изменения в головном мозге [4]. Вместе с тем представляет интерес изучение механизмов нарушений функционирования ЦНС, в том числе и изменений электрической активности коры больших полушарий в отдаленный период после прекращения контакта с винилхлоридом.

Целью настоящей работы являлось исследование особенностей изменений электроэнцефалографии коры головного мозга белых крыс в отдаленном периоде после прекращения длительного ингаляционного воздействия винилхлоридом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное моделирование токсического поражения нервной ткани выполняли путем проведения хронического ингаляционного воздействия винилхлоридом на белых крыс со средней концентрацией $1224,0 \pm 99,5$ мг/м³. Общая продолжительность воздействия ксенобиотика составляла 8 недель, по четыре часа ежедневно, исключая выходные дни. Обследование экспериментальных животных проводили в 2 этапа: непосредственно после окончания ингаляционного воздействия (1 срок) и спустя 9 недель после окончания экспозиции (2 срок).

Контрольная группа животных в том же режиме воздействия помещалась в затравочные камеры, в которые подавался воздух без винилхлорида.

Экспериментальных животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении. Всего при экспериментальном моделировании использовали 30 белых беспородных крыс-самцов массой от 180 до 260 г, при этом в каждой экспериментальной группе было по 8 животных.

Стереотаксические манипуляции проводились под анестезией (кетамин внутривенно 0,15 мл/100 г массы, рометар внутривенно 0,075 мг/100 г массы). Электроды вживлялись в височно-затылочную (отведение P3) теменную (отведение F4) зоны коры головного мозга белых крыс, индифферентный электрод крепился в носовых костях [2]. Регистрация ритмической электрической активности коры головного мозга белых крыс проводилась на 3–4 день после

вживления на электроэнцефалографе DX – NT 32. V 19 (производитель «DX-Complexes» LTD, город Харьков). Определялась мощность отдельных диапазонов, деление на диапазоны проводилось в пределах следующих значений частот: δ -диапазон – 0,5–4,0 Гц, θ -диапазон – 4–8, α -диапазон – 8–13, β_1 -диапазон – 13–22 и β_2 -диапазон – 22–32 Гц. Рассчитывались коэффициенты K1 – отношение мощностей θ/δ -ритмов, K2 – отношение мощностей θ/α -ритмов, отношение мощности δ -ритма к суммарной мощности α -, β_1 - и β_2 -ритмов. Оценивали изменение мощности ритмов в ответ на фотостимуляцию (ФС) частотой 2 и 7 Гц, случайную фотостимуляцию (ФСС) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета STATISTICA v5.5 с применением непараметрического критерия Вилкоксона при сравнении связанных групп, Манна-Уитни при сравнении несвязанных групп, ANOVA по Краскелу-Уоллису, с определением χ^2 для сравнения более 2 несвязанных групп

и описательной непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении фоновой ЭЭГ в 1 и 2 сроки обследования показатели мощностей основных ритмов статистически не отличались, но наблюдалось большее преобладание медленноволновой активности дельта диапазона по сравнению с контрольными животными (рис. 1), соответственно значения коэффициентов K1 были ниже в группах контроля (табл. 1).

В ответ на случайную фотостимуляцию и фотостимуляцию с частотой 2 Гц произошло перераспределение мощностей активности ЭЭГ в сторону нарастания β_1 -ритма и уменьшения δ -ритма (рис. 2), причем в большей степени такая картина наблюдалась на ФС 2 Гц при сравнении опытных и контрольных животных в 1 срок обследования по сравнению с фоновой записью ($\chi^2 = 9,0; p < 0,05$). Кроме того, анализируя ответную реакцию биопотенциалов головного мозга на ФС 2 Гц в дина-

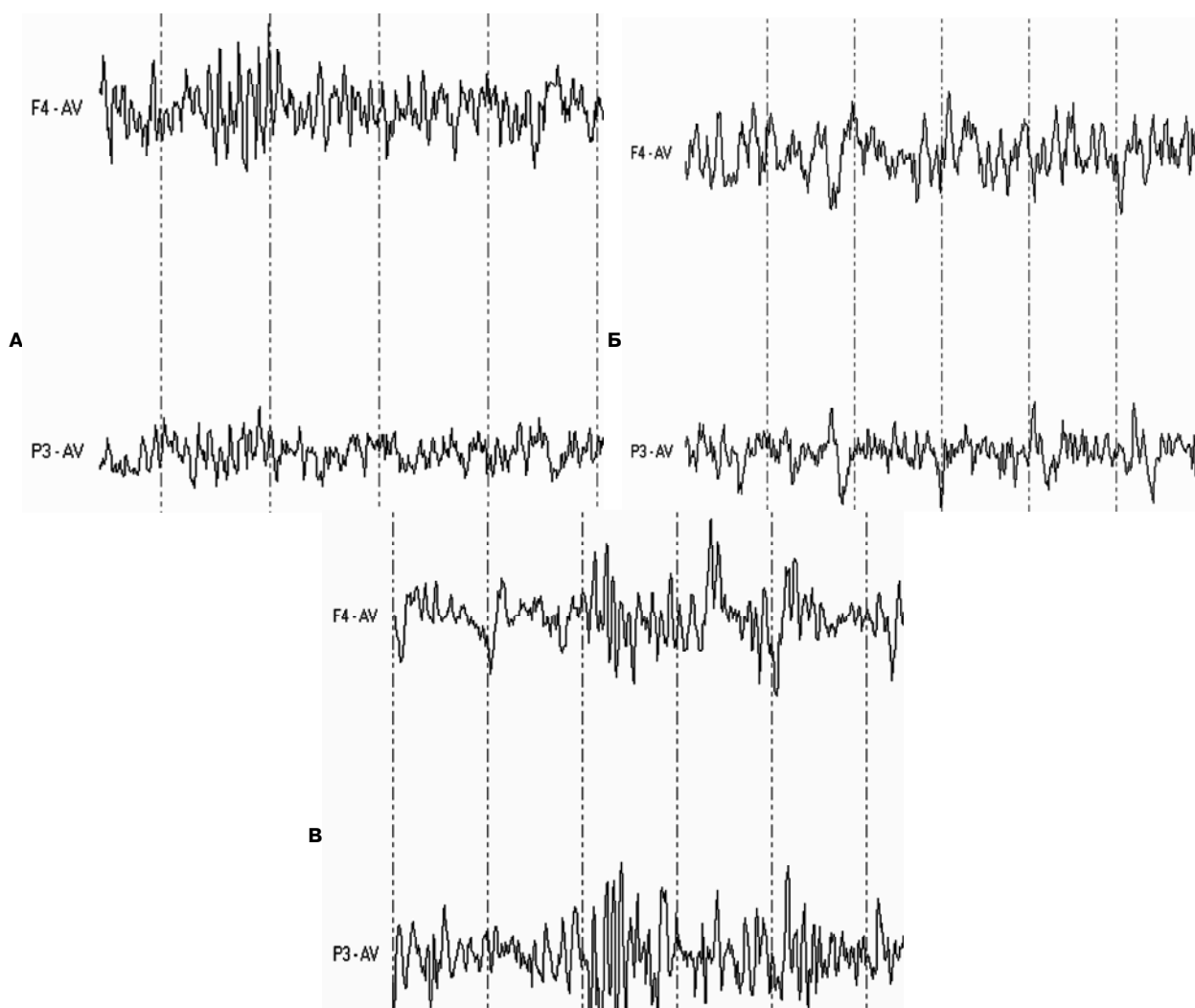


Рис. 1. Фоновая ЭЭГ белых крыс: А – контрольной группы, Б – опытной группы во 2 срок обследования, В – опытной группы в 1 срок обследования.

мике обнаружено достоверное нарастание медленноволновой активности θ -диапазона, уменьшение β 2-ритма и увеличение коэффициента К3 ($\chi^2 = 9$; $p < 0,05$) во втором сроке исследования (табл. 1).

При проведении пробы со зрительными вызванными потенциалами значимых изменений основных ритмов ЭЭГ по сравнению с фоновой записью выявлено не было. В зависимости от времени обследования у животных обнаруживалось перераспределение медленноволновой активности в сторону нарастания θ -ритма и уменьшения δ -ритма (табл. 1).

При сравнении показателей амплитуд основных ритмов ЭЭГ у белых крыс, получивших ингаляции винилхлоридом, во 2 срок обследования выявлена тенденция к снижению амплитуды всех ритмов в ответ на проведение различных проб, с достоверным снижением этого показателя на ФС 2 Гц β 2-ритма. Показатели ЭЭГ, зарегистрированные сразу после завершения ингаляций винилхлоридом, характеризовались достоверно большей амплитудой δ -, θ -ритмов в фоновой записи, β 2-ритма в пробе с ФСС, α -, β 1-, β 2-ритмов в пробе с ФС 2 Гц по сравнению с контрольными животными. В то

Таблица 1
Сравнение показателей электроэнцефалографии (мощностей диапазонов ЭЭГ и коэффициентов) в динамике эксперимента и с контрольными группами при ингаляционном введении винилхлорида (Ме и интерквартильный интервал)

| Проба ЭЭГ | Показатели | I срок исследования (n = 7) | II срок исследования (n = 7) | Контроль II (n = 8) | Контроль I (n = 8) |
|---|------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Фоновая запись (%) | δ | 41 (17–57) | 21 (16–41) | 14 (6–44) | 24 (17–37) |
| | θ | 27 (22–43) | 33 (24–44) | 31 (28–47) | 39 (34–46) |
| | α | 3 (2–5) | 2 (1–5) | 2 (1–4) | 2 (1–7) |
| | β 1 | 29 (21–41) | 33 (27–42) | 47 (25–56) | 31 (23–42) |
| | β 2 | 1,0 (1–4) | 1,0 (1–8) | 4 (1–6) | 3 (2–6) |
| | K1 | 1,7 (0,6–3,9) | 1,1 (0,5–1,8) | 0,35 (0,14–1,5) [°] | 0,5 (0,4–0,9) [*] |
| | K2 | 19 (4,3–24) | 14 (8,8–20) | 28 (9–29) | 19,5 (11,3–39) |
| Проба со случайной фотостимуляцией (%) | δ | 17 (10–24) | 16 (10–32) | 14 (11–19) | 18 (10–34) |
| | θ | 37 (23–40) | 32 (20–51) | 29 (24–51) | 37 (26–50) |
| | α | 2 (1–10) | 2 (1–2) | 2 (1–3) | 2 (1–10) |
| | β 1 | 42 (38–48) | 40 (35–50) | 45 (32–68) | 37 (25–52) |
| | β 2 | 5,0 (2–8) | 2 (1–2) | 6 (3–7) | 3 (2–5) |
| | K1 | 0,45 (0,2–1,2) | 0,9 (0,3–2,5) | 0,5 (0,3–0,8) | 0,7 (0,2–0,9) |
| | K2 | 25,3 (7,4–25) | 21,5 (15–30) | 24 (14,5–51) | 23 (16,1–44) |
| Проба со стимуляцией 2 Гц (%) | δ | 10 (9–13) | 7 (5–34) | 5 (3–8) | 24 (7–35) |
| | θ | 27 (22–30) | 44 (31–57)• | 20 (19–51) | 34 (19–36) |
| | α | 2 (1–4) | 2 (1–4) | 1 (1–3) | 1 (1–5) |
| | β 1 | 50 (48–57) | 32 (30–46) | 60 (38–67) | 36 (26–54) |
| | β 2 | 7 (6–9) | 2 (1–5)• | 7 (4–8) | 6 (3–9) |
| | K1 | 0,5 (0,3–0,7) | 0,14 (0,9–1) | 0,1 (0,06–0,4) | 0,8 (0,14–2,7) |
| | K2 | 18 (14,5–26) | 23 (18–31) | 19 (9,5–51) | 25 (13–34) |
| Проба с определением зрительных вызванных потенциалов (%) | δ | 25 (6–19) | 13 (6–31) | 6 (3–14) | 15 (8–37) |
| | θ | 29 (29–39) | 48 (37–50)• | 29 (24–55) | 41 (33–44) |
| | α | 5 (2–9) | 4 (4–5) | 2 (2–4) | 3 (2–4) |
| | β 1 | 40 (33–49) | 35 (21–39) | 52 (34–59) | 41 (23–43) |
| | β 2 | 4 (3–5) | 3 (0,1–5) | 6 (4–8) [°] | 2 (2–5) |

Примечание: [°] – разница достоверна между группами 2 срока и контроля 2 при $p < 0,05$; ^{*} – разница достоверна между группами 1 срока и контроля 1 при $p < 0,05$; [•] – разница достоверна между группами 1 и 2 срока исследования при $p < 0,05$.

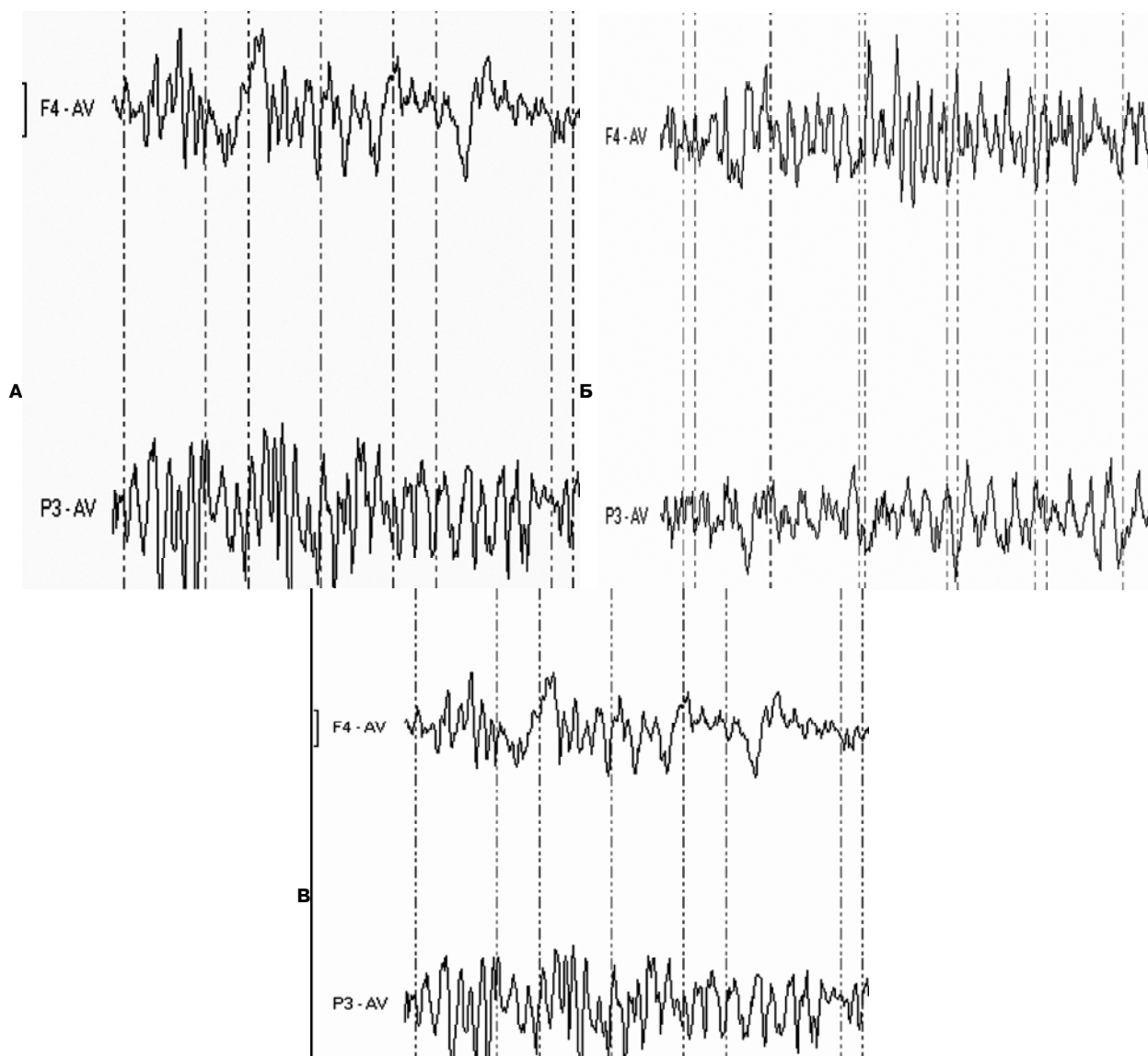


Рис. 2. Электроэнцефалограмма при ФСС белых крыс: А – опытной группы во 2 срок обследования, Б – контрольной группы, В – опытной группы в 1 срок обследования.

время как в отдаленный период, наоборот, амплитудные показатели были выше у контрольных крыс с достоверным различием амплитуд $\beta 2$ -ритма фоновой записи, $\beta 1$ -ритма в пробе на ФСС, α -, $\beta 1$ -ритмов в пробе на ФС 2 Гц ($\chi^2 = 10,5$ при $p = 0,03$) и $\beta 1$ -, $\beta 2$ -ритмов ($\chi^2 = 9$ при $p = 0,05$) в пробе со зрительными вызванными потенциалами. Достоверного изменения амплитуд ритмов ЭЭГ при проведении набора проб по сравнению с фоновой записью не происходило во всех исследуемых группах животных (табл. 2).

Анализ результатов зрительных вызванных потенциалов по амплитудному показателю основных пиков выявил достоверное снижение амплитуды пика P2 в отведении F4, пика P3 в отведении P3 и увеличение пика P1 в отведении P3 у животных опытной группы в отдаленный период обследования. В целом отмечена тенден-

ция снижения амплитудных показателей практически всех пиков в динамике исследования (табл. 3). В 1 срок обследования регистрировалась достоверно меньшая амплитуда у пиков P2 в отведении F4 и N3 в отведении P3, тогда как в дальнейшем наблюдалась обратная картина с уменьшением амплитуды пиков по сравнению с контролем (табл. 3). При сравнении результатов, полученных у животных опытных групп, установлена достоверная задержка начала ответа (пик N1), удлинение латентности пика P2 и длительности ответа (пик P3) в отведении P3 в начальный период после завершения ингаляционного воздействия. В 1 срок обследования латентность основного пика зрительного ответа (P2) в отведении F4 была значительно больше по сравнению с контрольными животными. В целом в группах с экспериментальной интоксикацией винилхлоридом отмечено увеличение

Таблица 2

Сравнение показателей амплитуды основных диапазонов ЭЭГ (мкВ) в динамике эксперимента и с контрольными группами при ингаляционном введении винилхлорида (Ме и интерквартильный интервал)

| Проба ЭЭГ | Показатели | I срок исл-ния (n = 7) | II срок исл-ния (n = 7) | Контроль I (n = 8) | Контроль II (n = 8) |
|---|------------|------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|
| Фоновая запись в отведении F4 | δ | 140 (110–217) | 110 (100–137) | 100 (93–132)° | 100 (89–120) |
| | θ | 189 (142–215) | 104 (80–226) | 137 (116–170)° | 162 (131–188) |
| | α | 103 (93–131) | 100 (53–125) | 89 (76–94) | 100 (88–125) |
| | β1 | 78 (60–100) | 73 (31–100) | 60 (58–70) | 87 (72–100) |
| | β2 | 60 (44–82) | 41 (21–69) | 41 (38–53)° | 56 (54–80)* |
| Проба со случайной фотостимуляцией в отведении F4 | δ | 100 (99–181) | 124 (107–142) | 130 (93–149) | 104 (100–125) |
| | θ | 145 (121–218) | 100 (89–185) | 172 (113–176) | 171 (123–205) |
| | α | 100 (86–158) | 99 (55–109) | 88 (75–100) | 105 (97–125) |
| | β1 | 76 (66–98) | 63 (46–100) | 64 (42–75) | 76 (69–98)* |
| | β2 | 66 (45–74) | 41 (30–66) | 43 (30–51)° | 50 (48–75) |
| Проба со стимуляцией 2 Гц в отведении F4 | δ | 118 (100–158) | 110 (100–123) | 100 (88–109) | 105 (100–118) |
| | θ | 146 (126–197) | 102 (91–178) | 125 (118–160) | 154 (123–206) |
| | α | 127 (86–5–133) | 56 (49–100) | 95 (81–97)° | 100 (93–123)* |
| | β1 | 78 (68–94) | 44(34–100) | 58 (45–76)° | 81 (67–100)* |
| | β2 | 63 (48–70) | 38 (22–65)• | 41 (34–48)° | 57 (48–86) |
| Проба с определением зрительных вызванных потенциалов | δ | 138 (100–154) | 120 (100–129) | 111 (96–157) | 112 (99–117) |
| | θ | 170 (154–220) | 107 (100–181) | 155 (130–167) | 176 (120–221) |
| | α | 115 (98–125) | 78 (45–93) | 100 (92–104) | 105 (99–154) |
| | β1 | 81 (76–93) | 52 (45–93) | 65 (59–73) | 88 (81–100)* |
| | β2 | 59 (48–59) | 37 (31–43) | 50 (41–51) | 71 (55–81)* |

Примечание: ° – разница достоверна между группами 1 срока и контроля 1 при $p < 0,05$; * – разница достоверна между группами 2 срока и контроля 2 при $p < 0,05$; • – разница достоверна между группами 1 и 2 срока исследования при $p < 0,05$.

Таблица 3

Сравнение показателей зрительных вызванных потенциалов головного мозга в динамике эксперимента и в сравнении с контрольными группами при ингаляционном введении винилхлорида (Ме и интерквартильный интервал)

| Показатели | | I срок исл-ния (n = 7) | II срок исл-ния (n = 7) | Контроль II (n = 8) | Контроль I (n = 8) |
|--|----|------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------|
| Амплитуда основных пиков в отведении F4 (мкВ) | N1 | 9,9 (7,5–17,1) | 6 (4–17) | 7,5 (2,2–14,6) | 11,3 (8,1–15,1) |
| | P1 | 11,7 (6,8–16) | 8 (7–12,6) | 10,6 (7,2–12,4) | 9 (3,4–12,9) |
| | N2 | 6 (3,3–10,3) | 4 (3,3–8,6) | 7,5 (6,3–16,5) | 8,9 (7,4–16,9) |
| | P2 | 14,2 (10,3–22) | 9 (7–11)• | 8 (4,4–9,4) | 8 (7,5–12)* |
| | N3 | 12,1 (8,4–17,9) | 7 (5–11,1) | 11 (7–15) | 11 (9–11,2) |
| | P3 | 10,3 (7–12) | 7 (5–14,5) | 10,3 (5–11,8) | 6,7 (5–7) |
| Амплитуда основных пиков в отведении P3 (мкВ) | N1 | 6,5 (4,8–12,6) | 9,7 (8–12,6) | 6,3 (4,7–9,3) | 5,6 (3,5–9,3) |
| | P1 | 5,8 (5,2–10,4) | 12 (10–19)• | 11,3 (4,8–12) | 5 (4–7,2) |
| | N2 | 8,8 (6,6–10,3) | 5,4 (4–6,6) | 4,6 (4–5) | 4,9 (4,6–13,5)* |
| | P2 | 7,6 (5,4–12) | 7 (6,1–8,1) | 5,8 (4,2–7) | 12 (4,5–23) |
| | N3 | 6 (4,2–8,5) | 8 (7–8,5) | 5,5 (4,1–12) | 7 (6,5–11) |
| | P3 | 8,5 (4,2–12) | 4 (2,1–6,0)• | 7 (6,4–9)° | 3,2 (3–4,1) |
| Латентность основных пиков в отведении F4 (мс) | N1 | 152 (120–174) | 128 (96–167) | 122,9 (116–180) | 148 (126–180) |
| | P1 | 194 (180–228) | 182 (122–386) | 153,6 (152–260) | 190 (178–208) |
| | N2 | 257 (204–314) | 216 (188–266) | 185,4 (198–324) | 218 (206–272) |
| | P2 | 310 (226–370) | 244 (200–312) | 219 (258–340) | 246 (240–320)* |
| | N3 | 350 (344–400) | 320(264–344) | 345 (320–406) | 310 (310–360) |
| | P3 | 416 (360–480) | 416 (356–586) | 384 (364–442) | 360 (354–410) |
| Латентность основных пиков в отведении P3 (мс) | N1 | 174 (130–232) | 156 (130–206)• | 136 (100–194) | 170 (110–216) |
| | P1 | 234 (156–318) | 189 (161–223)• | 188 (188–272) | 220 (210–282) |
| | N2 | 314 (194–420) | 268 (238–372) | 270 (212–410) | 302 (254–344) |
| | P2 | 372 (214–492) | 337 (270–444) | 310 (250–438) | 340 (280–432) |
| | N3 | 526 (248–570) | 430 (356–560) | 380 (300–546) | 380 (345–460) |
| | P3 | 550 (329–610) | 460 (390–590)• | 420 (352–550) | 420 (400–510) |

Примечание: * – разница достоверна между группами 1 срока и контроля 1 при $p < 0,05$; ° – разница достоверна между группами 2 срока и контроля 2 при $p < 0,05$; • – разница достоверна между группами 1 и 2 срока исследования при $p < 0,05$.

латентности пика P2, увеличение длительности ответа и задержки ответа.

Качественный анализ зрительных вызванных потенциалов выявил в 1 срок обследования белых крыс опытной группы уплощение, раздвоение P-пика, увеличение времени остаточного шума по сравнению с контрольными животными (рис. 3).

Проведенные нами исследования показали наличие патологического влияния винилхлорида на биопотенциалы головного мозга белых крыс, что проявилось в преобладании медленноволновой активности. Кроме того, при оценке реактивности биопотенциалов в ответ на заданные нагрузки в виде фотостимуляции с различными ча-

стотами более яркая ответная реакция происходила при обследовании животных сразу после ингаляционного воздействия, усвоение навязанного ритма происходило в $\beta 1$ -диапазоне, а преобладающий фоновый δ -ритм уменьшился, но патологический $\beta 2$ -ритм проявился в большей степени, по сравнению с обследованием в отдаленный период воздействия, в который усвоение стимуляционного ритма происходило в θ -диапазоне, в отличие от контрольных животных и крыс 1 срока обследования, где преобладающий ритм на фотостимуляцию был в диапазоне $\beta 1$. При анализе зрительных вызванных потенциалов была выявлена такая же закономерность в изменении амплитудных значений основных пиков ответа: вна-

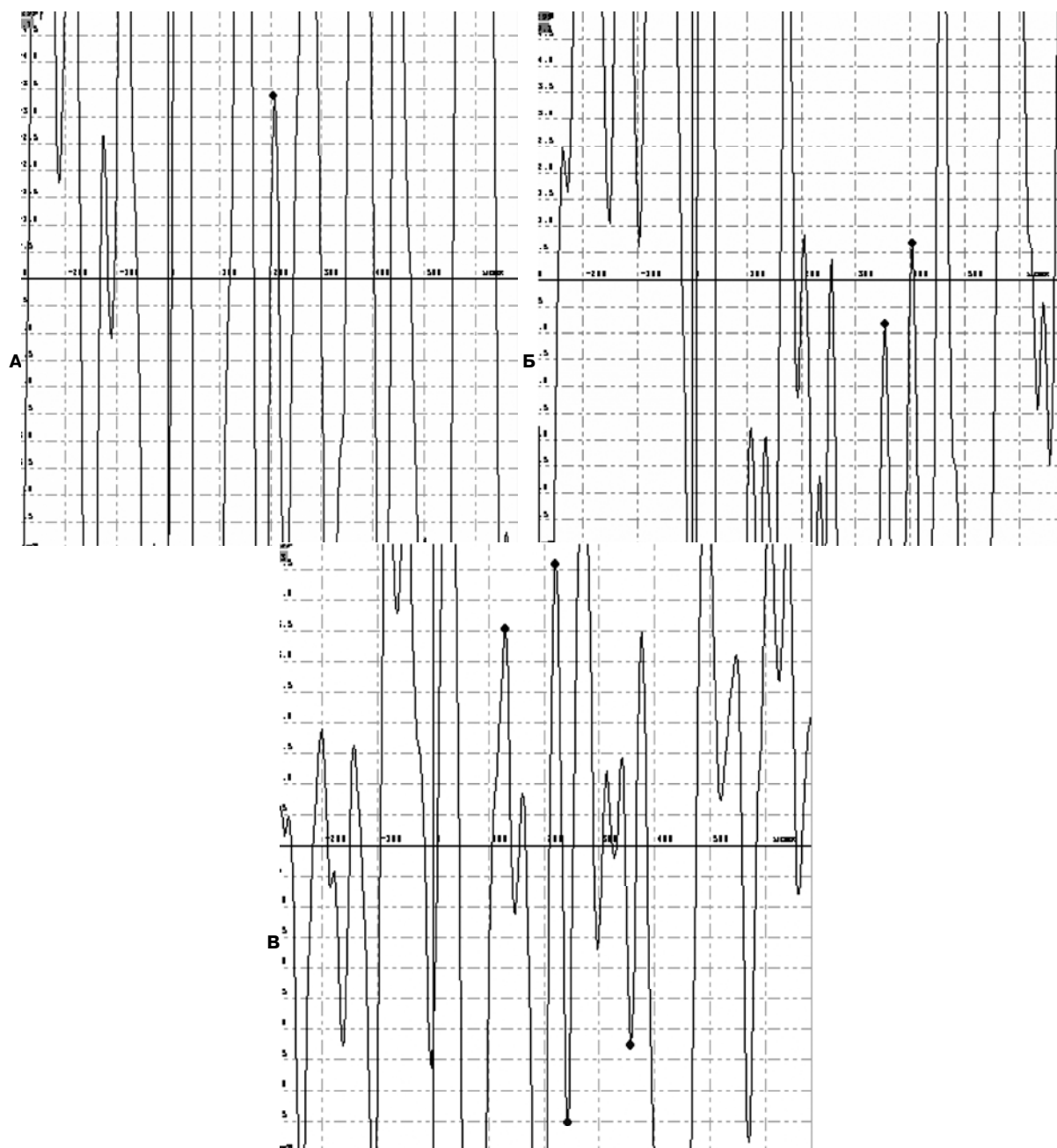


Рис. 3. Зрительные вызванные потенциалы белых крыс: А – контрольного животного, Б – опытной группы в 1 срок обследования, В – опытной группы во 2 срок обследования.

чале происходило повышение амплитуды, с последующим ее снижением. Полученные данные свидетельствуют о наличии компенсаторного ответа коры головного мозга в ответ на стрессовое токсическое воздействие, формирующегося в первоначальный период после завершения ингаляционного воздействия винилхлоридом. В дальнейшем во втором сроке обследования происходило угнетение корковых биопотенциалов и замедление корковой реактивности, сопровождающихся уменьшением амплитуды основных ритмов ЭЭГ в ответ на максимальную амплитуду, установленную в 1 сроке исследования. Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие тропизма винилхлорида к нервным тканям, и позволяют предположить, что патологическое воздействие этого токсиканта в дальнейшем постконтактном периоде способствует прогрессированию нарушений корковых функций.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен сложный характер изменений биоэлектрической активности коры головного

мозга у белых крыс после ингаляционного воздействия винилхлоридом.

2. Показано, что в отдаленном постконтактном периоде воздействия винилхлорида нарастает патологический характер нарушений биоэлектрической активности коры головного мозга, что может обуславливать прогрессивность течения нейроинтоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоноженко В.А. Винилхлоридная болезнь — углеводородный нейротоксикоз / В.А. Антоноженко. — Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980.

2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. — М.: Высшая школа, 1991.

3. Козьяр В.С., Трофимов С.С., Островская Р.У. и др. // Журнал высшей нервной деятельности. — 1993. — № 3. — С. 613–619.

4. Филов В.А. Вредные химические вещества / В.А. Филов. — Л., 1990.