

А. А. Галоян

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ИОНОВ КАДМИЯ НА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

Одной из актуальных проблем современной физиологии и патологии высшей нервной деятельности является выяснение характера и способов действия ядов на деятельность коры головного мозга. Эта проблема находит отражение в многосторонних исследованиях в области фармакологии и токсикологии условнорефлекторной деятельности, обоснованных И. П. Павловым и его учениками и успешно развиваемых во многих исследовательских лабораториях Советского Союза. На наш взгляд, применение ряда фармакологических агентов, избирательно действующих на определенные ферментативные процессы, может служить методом для анализа отдельных звеньев реализации возбуждательного и тормозного процессов. Особое место занимает познание механизма действия на высшую нервную деятельность тиоловых ядов, в частности тяжелых металлов, эффект действия которых связан, по-видимому, главным образом с блокированием сульфгидрильных групп белковых комплексов (Коштоянц Х. С., 1951 [1]). Практическая важность этих исследований очевидна ввиду все расширяющегося контакта многочисленных работников с разными тяжелыми металлами и процессами, воздействующими на целостность тканевых сульфгидрильных групп. Мы задались целью экспериментально проанализировать характер влияния ионов кадмия на выработанные условные рефлексы крыс, а также некоторые стороны механизма влияния этого металла на основные нервные процессы. При решении этих задач мы пользовались методом условных рефлексов.

М е т о д и к а

В исследованиях была использована двигательно-пищевая методика Л. И. Котляревского [2].

У 10 крыс вырабатывались условные рефлексы со слухового и зрительного анализаторов: один положительный условный рефлекс на зуммер 1 (сильный зуммер), второй — световой раздражитель (красный свет). К звуковому (положительному условному рефлексу) вырабатывалась дифференцировка на зуммер 2 (низкий зуммер). После упрочения этих двух положительных и отрицательных (тормозных) двигательно-пищевых условных рефлексов начиналась выработка второго положительного условного рефлекса на красный свет.

Порядок применения раздражителей в стереотипе был таков: зуммер 1, свет красный, зуммер 1, зуммер 2, зуммер 1, свет красный, зуммер 1, зуммер 1. До начала испытания тиолового яда были определены типологические особенности высшей нервной деятельности у крыс. Известно, что И. П. Павлов на собаках определил типологические особенности высшей нервной деятельности. Вопрос о типах высшей нервной деятельности мелких теплокровных животных является спорным. Наши опыты над крысами ясно показали, что как выработка условных рефлексов, так и картина их изменения под влиянием тиоловых ядов у разных животных протекает по-разному. Были проделаны необходимые исследования для выявления индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности подопытных крыс. При этом учитывалось следующее: поведение животных во время опытов, скорость выработки и упрочения положительных и тормозных двигательных-пищевых условных рефлексов. Наряду с этим проделывались специальные пробы по определению основных свойств нервной системы: 1) угашение и восстановление условных рефлексов, 2) удлинение дифференцировки и т. д. Продолжительность дифференцировочного раздражителя доводилась до 60 сек., т. е. общее время действия дифференцировочного раздражителя (10 секунд) увеличивалось в 6 раз. На основании наблюдений над животными за весь период проведения экспериментов, а также специальных проб подопытные крысы соответственно их типологическим особенностям были разделены на четыре группы. К первой группе были отнесены животные с сильными, но не уравновешенными нервными процессами, с резким преобладанием возбуждательного процесса над тормозным. Ко второй группе были отнесены животные, у которых как возбуждательные, так и тормозные процессы протекают с одинаковой интенсивностью, но замедленно, и они причисляются к сильным типам. Третья группа характеризовалась сильными уравновешенными нервными процессами с хорошо выраженной силой и подвижностью обоих процессов. В четвертую группу вошли животные со слабым типом высшей нервной деятельности. Эти животные отличались слабостью и инертностью обоих нервных процессов, у них часто отмечался срыв высшей нервной деятельности от незначительных причин (шум, изменение места условных раздражителей в стереотипе и т. д.).

Хлористый кадмий вводился подкожно в виде $1 \cdot 10^{-4}$ раствора в количестве 0—1—0,15 мг на 100 г веса (по нашим данным подобная концентрация хлористого кадмия никаких побочных явлений не вызывает), ежедневно в течение шести дней. Такой постановкой опытов преследовалась цель—найти постепенное изменение условнорефлекторной деятельности при блокировании тканевых сульфгидрильных групп.

Результаты опытов

Через два часа после введения хлористого кадмия латентный период положительных условных рефлексов удлинялся, а дифферен-

цировка часто растормаживалась. В дальнейшем после каждого нового введения хлористого кадмия латентный период условных рефлексов удлинялся, дифференцировка упрочнялась. На 5—6-й день введения хлористого кадмия условные рефлексы у сильных уравновешенных медлительных типов полностью исчезают. Но исчезнувшие выработанные условные рефлексы имеют тенденцию к восстановлению через 5—6 дней после введения. Наблюдения показали, что у крыс, независимо от типологических особенностей высшей нервной деятельности, ионы кадмия вызывают угнетение условных рефлексов, без предварительной фазы возбуждения.

Произведенные нами специальные анализы показали, что спустя 1—1,5 месяца после постепенного введения хлористого кадмия из организма крыс выделяется лишь 30% его общего количества. Из этого следует, что хлористый кадмий обладает свойством накапливаться в организме животных. Ионы кадмия вызывают нарушение силовых отношений основных нервных процессов. Естественно, что постепенное накопление хлористого кадмия в организме животного неизбежно приводит к усилению его вредного влияния.

Как в период введения хлористого кадмия, так и в период восстановления условных рефлексов наблюдались фазовые явления в виде уравнительной и парадоксальной фаз.

Опыты показали, что через 1—1,5 месяца после полного восстановления выработанных условных рефлексов, угнетенных ионами кадмия, повторное введение хлористого кадмия приводит к глубокому изменению условных рефлексов, которые выпадают и их восстановление протекает медленно. При введении больших количеств хлористого кадмия (по 1 мг на 100 г веса) условные рефлексы через 24 часа полностью исчезают. Утраченные рефлексы восстанавливаются через 20—23 дня после введения хлористого кадмия. В период восстановления отмечаются фазовые явления в отчетливо выраженной форме. В период полного исчезновения выработанных условных рефлексов угнетается и безусловнорефлекторная деятельность крыс (в экспериментальной камере животные не реагируют на подачу пищи).

Интересно отметить, что после введения хлористого кадмия интенсивность условнорефлекторной реакции снижается больше всего у слабых типов, затем у сильных неуравновешенных (безудержных типов). Условные рефлексы у сильно уравновешенных инертных и подвижных типов мало изменчивы. Сравнивая влияние двух тиоловых ядов (хлористого кадмия и двуххлористой ртути), мы заметили, что на высшие отделы центральной нервной системы они действуют по-разному. Многочисленные наши опыты показали, что тиоловые соединения типа цистеина и 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия также по-разному оказывают воздействие при отравлении животных тиоловыми ядами. Так, например, при введении крысам смертельных доз двуххлористой ртути цистеин в дозе 20—200 мг на 100 г веса животного заметного благоприятного влияния не оказывал. Унитол в весьма малых

количествах спасал животных от гибели. После введения кадмия он столь эффективного действия не оказывал. Опыты на многочисленных животных ясно показали, что указанное сульфгидрилсодержащее соединение удлиняет жизнь животных или спасает от гибели в 56—60% случаев. Хотя унитол и предотвращает угнетение выработанных условных рефлексов у крыс, тем не менее он не всегда спасает животных от гибели. Эти факты вынуждают проводить глубокий анализ механизма влияния ионов кадмия на животный организм.

Из работ ряда авторов известно, что при введении *in vivo* мышьяка процесс расщепления пировиноградной кислоты останавливается, что объясняется свойством мышьяка инактивировать пироватоксидазу тканей. Это подтверждается тем, что на изолированных ферментах пироватоксидазы мозга соединения мышьяка инактивировали этот фермент, а прибавление тиоловых соединений восстанавливало его активность. Таким образом, результаты опытов с пироватоксидазой мозга *in vitro* были подтверждены *in vivo*. Кроме мышьяка, испытывалось также действие ртути и олова на активность пироватоксидазы мозга. Все эти тяжелые металлы, а также кадмий угнетают активность сукциноксидазы—фермента, играющего важную роль в тканевом дыхании. Эти данные показывают, что кадмий, так же как и другие тяжелые металлы, может оказывать влияние на функцию различных органов, нарушая нормальный процесс углеводного обмена.

Биохимические исследования Н. Б. Насельского [3] и А. У. Шпаковского [4], выполненные в лаборатории проф. А. О. Войнара, показали, что при введении животным хлористого кадмия нарушается в основном углеводный обмен. У животных кадмий вызывает гипергликемический эффект—увеличивается количество сахара в крови (при введении 1—10 мг на 1 кг веса животного). При введении же 0,2—0,5 мг на 1 кг веса животного гипергликемический эффект обнаруживается в очень незначительной степени. Хлористый кадмий усиливает гипергликемическое действие адреналина и ослабляет гипогликемический эффект инсулина. Действие ионов кадмия упомянутые авторы связывают с активированием амилазы и усиленным распадом гликогена в организме. Они присоединяются к уже высказанному мнению о том, что действие ионов кадмия обуславливают ферменты, содержащие сульфгидрильные группы. Нам кажется, что под влиянием ионов кадмия, кроме активации амилазы, важную роль может играть также инактивация пироватоксидазы и сукциноксидазы, так как количество сахара в крови может увеличиваться еще и потому, что дальнейшее расщепление моносахаридов полностью не осуществляется. Мы склонны думать, что при нарушении условнорефлекторной деятельности коры головного мозга под влиянием кадмия происходят глубокие изменения в центральных нервнорефлекторных звеньях, вызывающие нарушение нормального процесса образования физиологически активных веществ в синапсах центральной нервной системы.

В последнее время Парижек [5] показал, что через два-четы-

ре часа после подкожного введения хлористого кадмия в дозе 0,02—0,04 м/мол. в капиллярах testis обнаруживаются застойные явления — отек, а спустя 8 часов развиваются геморрагические явления. В эпителии семенных желез через 4—6 часов после введения этого препарата наблюдается десквамация клеток — пикноз ядер, кариорексис и разрушение ядер. Спустя 24—48 часов после его введения уже поражается вся ткань testis-a. Не исключена возможность, что одной из причин нарушения условнорефлекторной деятельности крыс может являться поражение тестикулярного аппарата, в результате чего происходит нарушение нормального баланса гормонов и нарушение химизма основных нервных процессов. Однако, согласно нашим экспериментальным данным, в механизме угнетающего действия ионов кадмия на высшие отделы центральной нервной системы важное место занимает не поражение testis-a, а поражение центральных звеньев нейрогуморальных регуляций. Об этом свидетельствует тот факт, что ионы кадмия, по нашим данным, вызывают более глубокие изменения условнорефлекторной деятельности крыс, чем полное хирургическое удаление семенников. Как показали наши недавние опыты, при одновременном введении хлористого кадмия в дозах, угнетающих выработанные условные рефлексы, и различных препаратов типа тестостерона (метилтестостерон, тестостеронпропионат), угнетенные условные рефлексы не восстанавливаются.

Немаловажное значение имеет выяснение характера действия ионов кадмия на условнорефлекторную деятельность самок крыс, яичники которых морфологически не подвергаются изменению.

Наши опыты показали, что ионы кадмия, введенные в организм представителей обоих полов в одинаковых количествах, угнетают условные рефлексы как самцов, так и самок крыс. У некоторых самок условные рефлексы угнетаются даже глубже, чем у самцов. Эти данные будут изложены в специальном сообщении.

Полученный фактический материал показывает, что механизм действия различных тиоловых соединений в условиях целостного организма животного разный. Следует отметить, что биохимический механизм влияния кадмия раскрыт неполностью. При этом, наряду с другими вопросами, важное значение имеет проблема проницаемости, а также разные, до сих пор не раскрытые, биохимические специфические факторы, обуславливающие действие того или иного тиолового яда. Об этом свидетельствуют наши гистохимические опыты с тканевыми срезами. На 300 препаратах было определено количество —SH-групп на срезах, взятых из разных отделов центральной нервной системы и обработанных в средах хлористого кадмия и двуххлористой ртути. Эти опыты показали, что количество —SH-групп после инкубации в растворе сулемы уменьшается. В некоторых паренхиматозных органах (печень, почки и т. д.) хлористый кадмий имеет большую тенденцию связываться с —SH-группами тканевых срезов.

Дальнейшие наши исследования должны быть направлены в сто-

рону выяснения изменений биохимических систем под влиянием разных тиоловых ядов. Только путем глубоких биохимических, цитохимических, а также физиологических исследований в условиях целостного организма можно выяснить специфические стороны механизма влияния различных соединений.

Выводы

Ионы кадмия в весьма малых количествах вызывают угнетение выработанных условных рефлексов. При повторном введении хлористого кадмия условные рефлексы угнетаются быстрее, а восстанавливаются медленнее. На основании наших опытов предполагается, что различные тиоловые яды в условиях целостного организма животного могут иметь разные механизмы действия.

Ա. Ա. Գալոյան

ԿԵՆՏԱՆԻՆԵՐԻ ՊԱՅՄԱՆԱԿԱՆ ՌԵՖԼԵԿՏՈՐ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ
ՎՐԱ ԿԱԴՄԻՈՒՄԻ ԻՈՆՆԵՐԻ ԱԳՂԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ
ՏՎՅԱԼՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Հետազոտության նպատակն է եղել որոշել քլորական կադմիումի ազդեցության բնույթն առնետների պայմանական-ռեֆլեկտոր գործունեության վրա, ինչպես նաև պարզաբանել կադմիումի իոնների ազդեցության մեխանիզմների մի քանի կողմերը: Փորձերը ցույց են տվել, որ քլորական կադմիումի չնչին քանակները առաջ են բերում մշակված պայմանական ռեֆլեքսների անկում: Երկրորդական ներարկումներն առաջ են բերում մեծ փոփոխություններ, որոնք վկայում են, որ օրգանիզմը կադմիումին չի ընտելանում և վերջինս հակում ունի կուտակվելու ախտեղ:

Հիստոքիմիական հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ ներվային համակարգության տարրեր հատվածների հյուսվածքների կտրվածքների վրա մեղրիկի ազդին ավելի մեծ ազդեցություն են ունենում (կապելով վերջիններիս—SH խմբերը), քան քլորական կադմիումը, չնայած որ պայմանական-ռեֆլեկտոր գործունեության վրա նրանք հակառակ կերպով են ազդում: Դա ցույց է տալիս, որ այս երկու թիուլյան թուլները օրգանիզմի վրա տարբեր մեխանիզմներով կարող են ազդել:

Կադմիումի ազդեցության մեխանիզմի վերջնական պարզաբանումն ունի չափազանց կարևոր տեսական և գործնական նշանակություն, եթե հաշվի առնենք մեր տվյալները այն մասին, որ ցիստեինը բոլորովին բարորակ ազդեցություն չի ունենում կադմիումի իոնների վրա, ունիտուր միայն 50—60 տոկոսի դեպքում կարող է կենդանիներին փրկել մահից, կամ միայն երկարացնել նրանց կյանքը քլորական կադմիումի մահացու դոզաների ներարկման դեպքում:

A. A. Galoyan

THE NATURE OF THE CHANGES IN CONDITIONED
REFLEXES UNDER THE INFLUENCE OF
CADMIUM CHLORIDE

The experiments have been carried out on white rats and the following results have been obtained.

1.—During subcutaneous administration of cadmium chloride, in a quantity of 0,9 mg. per 100 g. weight of the animal (which is 1/10 of the lethal dose), conditioned reflex activity is gradually depressed up to full abolishment (on the 5th or 6th day of administration); the depression takes place without a preceding phase of excitation. While administering 1 mg. of cadmium chloride per 100 g., weight of the rat, the depression of the conditioned reflexes comes forth in 1—2 days' time.

2.—After the administration of the fore-mentioned quantities of cadmium chloride, the conditioned reflexes are spontaneously recovered—in the first case after 6—8 days, in the second case in 13—15 days. Following the recovery of the conditioned reflexes a short (3—4 days) rise is noted in cortical excitability—an increase in the amplitude of the conditioned reflexes, a shortening of their latent period and occasional desinhibition of differentiation.

3.—During the administration of cadmium chloride, as well as during the period of recovery, phasic phenomena are observed in the forms of levelling and paradoxical phases. These phenomena are clearly observed during the repeated administration of large doses of cadmium chloride. The recovery of the conditioned reflexes goes on in an undulatory way—the reflexes sometimes appear, sometimes fully disappear.

4.—The typological features of the higher nervous action of the rats play some rôle in the course and outcome of the cadmium poisoning. The conditioned reflexes undergo slight changes in strong, well-balanced and quick types; the unbalanced types, the strong well-balanced slow and the weak types seem to be more sensible to cadmium poisoning.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коштыяц Х. С. 1951. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. Изд. АН СССР.
2. Котляревский Л. И. 1951. „Журнал высшей нервной деятельности“, т. 1, вып. 5, стр. 753.
3. Насельский Н. Б. 1951. Исследования по биохимии кадмия. Диссертация. Сталино.
4. Шлаковский А. У. 1951. Исследования о влиянии солей кадмия на углеводный обмен у животных. Автореферат канд. диссертации Харьковского вет. ин-та, Витебск.

