

ФИЗИОЛОГИЯ

Ш. А. Галоян и Т. М. Турпаев

О механизме действия тиоловых ядов на условнорефлекторную деятельность (по опытам с радиоактивной сулемой $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$)

(Представлено Х. С. Коштойяцем 13.VIII. 1957)

В настоящее время установлено, что угнетающее действие солей некоторых тяжелых металлов на ряд физиологических и биохимических процессов обусловлено свойством этих веществ специфически вступать во взаимодействие с сульфгидрильными группами, биологическая роль которых в тканевом метаболизме исключительно велика (1, 2).

С помощью солей ртути, кадмия и серебра в лаборатории Х. С. Коштойянца установлена важная роль SH-групп в осуществлении различных физиологических процессов: в действии ацетилхолина на эффекторную клетку (3), в сократительном акте сердечной (4) и соматической (1) мускулатуры, в синаптической передаче возбуждения (5), в элементарных рефлекторных актах (6), в условнорефлекторной деятельности (7, 8, 9).

В настоящей работе сделана попытка изучения некоторых сторон действия сульфгидрильного яда, сулемы, на условнорефлекторную деятельность крыс. В работе были использованы данные работы по влиянию тиоловых ядов на высшую нервную деятельность, описанные в предыдущих сообщениях одного из нас (7, 8, 9).

Методика. Опыты были поставлены на взрослых белых крысах. Система положительных и тормозных двигательных-пищевых условных рефлексов вырабатывалась методом Л. И. Котляревского (10). После определения типологических особенностей высшей нервной деятельности крыс делили на соответствующие четыре группы. Сулему в дозе 17 мг/кг вводили подкожно в виде 0.5—1.0% раствора. Эта доза вызывает резкие нарушения условнорефлекторной деятельности вплоть до полного исчезновения условнорефлекторных ответов.

В первой серии опытов изучалась динамика изменений условнорефлекторной деятельности крыс при введении им HgCl_2 и унитиола (2,3-димеркаптопропан сульфоната натрия), который обладает хорошим терапевтическим эффектом при отравлении животных тиоловыми ядами (11).

Во второй серии опытов изучалось содержание ртути в головном мозгу, а также в крови, почках и печени крыс на разных стадиях отравления животных сулемой. Крысам вводили 0,5% раствор $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ с удельной активностью $8,1 \cdot 10^{-2}$ $\mu\text{с/мл}$ из расчета 17 $\mu\text{г}$ ртути на 1 кг веса животного. Радиоактивность тканей определялась обычным методом на установке типа Б—1. Абсолютные количества в пробах ткани вычислялись путем сравнения их радиоактивности с радиоактивностью стандартных растворов $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$.

Результаты. Через 6 часов после введения сулемы наблюдалось удлинение латентного периода условных рефлексов и выпадение части условнорефлекторных ответов. Через 30 часов имело место значительное ослабление условных рефлексов, в то время как дифференцировка сохранялась. Через 54 часа после введения сулемы все выработанные условные рефлексы исчезали и изменялось поведение животных: они не брали корм, снижалась двигательная активность, ослабевала безусловная оборонительная реакция. Если на этой стадии отравления крысам вводили унитиол (30 мг/кг), то через 20—24 часа после повторного введения все условные рефлексы восстанавливались.

На рис. 1 приведена запись изменений условных рефлексов у одной из подопытных крыс после введения сулемы и восстановления нормальных условнорефлекторных ответов после введения унитиола. Как видно на рисунке, бурная условнорефлекторная реакция с хорошо выраженными межсигнальными ответами, через 6 часов после введения сулемы ослабла, а межсигнальные ответы исчезли. Латентный период положительных условных рефлексов удлинился. Через 54 часа рефлекторные ответы прекратились. Через сутки после введения унитиола рефлекторные ответы вновь возобновились, в то время как у контрольных животных, которым не вводили унитиол, условнорефлекторные ответы не восстанавливались.

Распределение радиоактивной ртути в теле крыс было определено также через 6,30 и 54,78 часов после введения сулемы и через 24 часа после введения унитиола. Результаты этих опытов приведены в таблице, откуда видно, что через 6 часов после введения $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ концентрация ртути в крови достигает примерно 2 $\mu\text{г/г}$, в мозгу — 0,7 $\mu\text{г/г}$, а в почках — около 160 $\mu\text{г/г}$. Через 30 часов количество ртути в крови возрастает до 3,4 $\mu\text{г/г}$, в мозгу — примерно до 1 $\mu\text{г/г}$. В печени ртути содержится около 30 $\mu\text{г/г}$, а в почках остается на прежнем уровне, через 54 часа количество ртути в крови, мозгу и печени продолжает увеличиваться, при незначительном уменьшении в почках. Через 78 часов концентрация ртути в мозгу и печени продолжает нарастать, а в почках и крови несколько снижается. У животных, которым через 54 часа после сулемы был введен унитиол, содержание ртути во всех исследованных органах снизилось.

Обсуждение результатов. Приведенные в настоящей работе данные показывают, что при отравлении крыс сулемой в первые сут-

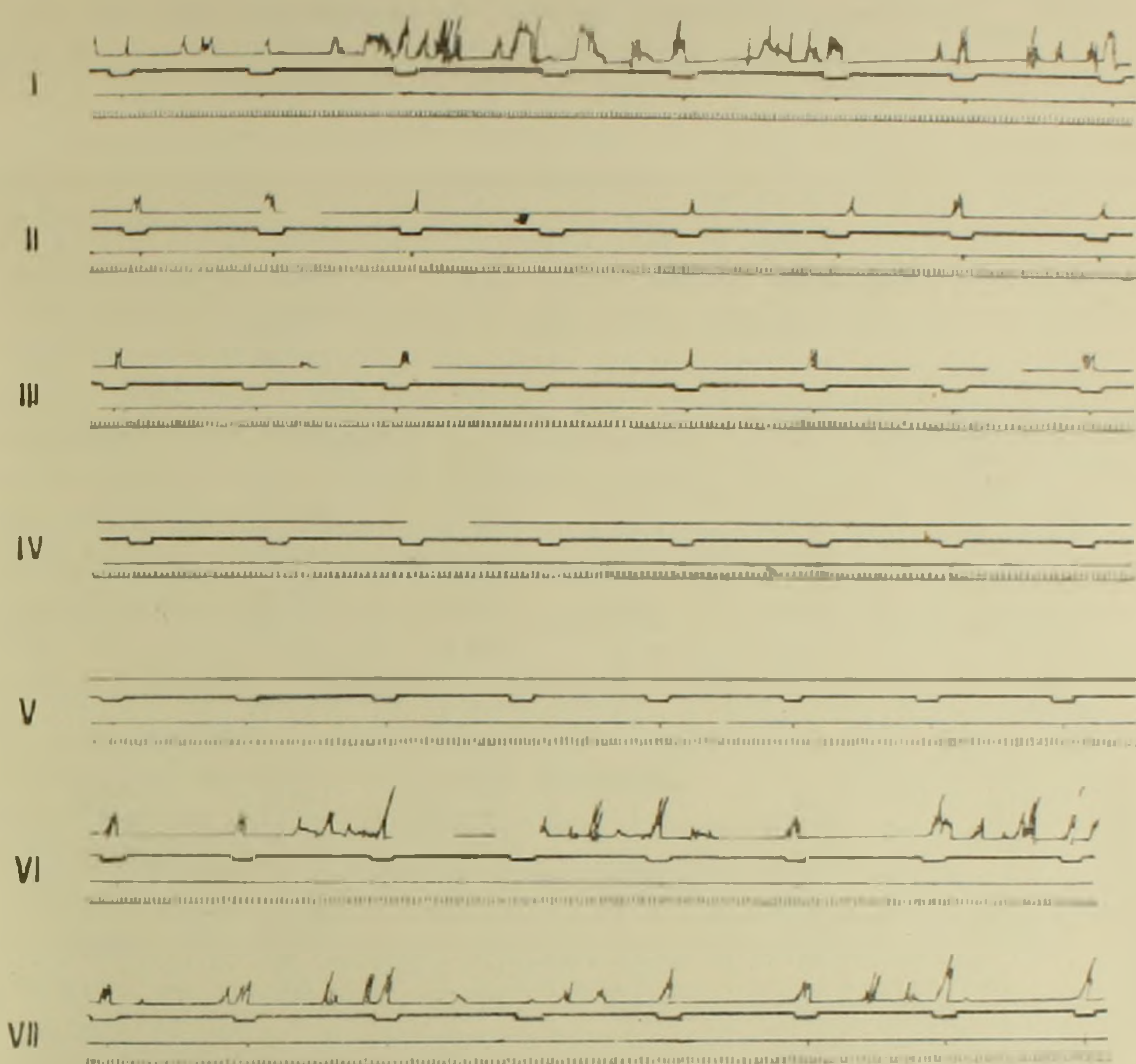


Рис. 1—изменение условнорефлекторной пищевой реакции крысы при отравлении сулемой и после введения унитиола.

Первая линия—движение крысы к кормушке.

Вторая — отметка условных раздражителей.

На кимографической записи слева направо зуммер I, свет красный, зуммер I, зуммер 2 (дифференцировка) зуммер I, свет красный, зуммер I, зуммер I).

Третья — безусловно-пищевое подкрепление.

Четвертая — отметка времени—1 сек.

I —до введения сулемы;

II —через 6 часов после введения сулемы;

III—через 30 часов после введения сулемы;

IV—через 54 часа после введения сулемы;

V —тут же после повторного введения унитиола;

VI—через 24 часа после введения унитиола;

VII—через 6 дней после введения унитиола.

Количество ртути в различных органах крыс после однократного введения радиоактивной ртути и унитиола (в $\mu\text{г Hg}$ на 1 г ткани)

К р о в ь	Мозг	Печень	Почки
-----------	------	--------	-------

Через 6 часов

2,18	0,92		181,0
1,55	0,98		189,0
1,38	0,45		127,0
2,40	0,59		133,0
Среднее 1,87	0,73		157,0

Через 30 часов

1,76	1,03	35,5	154,0
4,22	1,13	36,7	155,0
4,22	1,05	28,8	157,0
3,40	0,78	32,6	156,0
Среднее 3,40	1,00	33,4	155,5

Через 54 часа

5,75	1,14	44,2	120,0
4,60	1,25	27,4	96,4
4,05	1,74	44,5	89,9
4,10	1,40	29,9	272,9
Среднее 4,64	1,40	35,0	144,5

Через 78 часов

1,65	3,80	41,3	78,2
3,16	1,43	32,7	158,0
7,15	1,43	49,0	97,0
5,70	2,61	45,9	179,0
Среднее 4,41	2,32	42,4	128,0

Через 78 часов после введения ртути и через 24 часа после введения унитиола

1,55	0,218	9,1	12,5
0,95	1,17	18,4	35,2
2,02	2,28	9,1	42,3
3,30	1,74	29,9	56,0
Среднее 1,91	1,30	16,62	36,5

ки наступает угнетение условнорефлекторной деятельности, а через 54 часа условнорефлекторные ответы полностью исчезают. Унитиол восстанавливает условнорефлекторную деятельность. Опыты с радиоактивной сулемой показали, что через 54 часа после введения $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ в мозгу накапливается около $1,5 \mu\text{г}$ Hg на 1 г ткани. Согласно данным К. В. Савич и В. А. Яковлева (¹²) в мозгу кошки содержится около $0,35\text{—}0,75 \mu\text{г}$ и SH-группы в 100 мг ткани. Если предположить, что такое же количество SH-групп содержится в мозгу крысы и учесть, что молекула сулемы взаимодействует лишь с одной сульфгидрильной группой белка (¹³), то легко вычислить, что при аккумуляции $1,5 \mu\text{г}$ Hg/г блокируется примерно $0,1\text{—}0,2\%$ всех свободных SH-групп тканей мозга. Возникает вопрос, является ли выключение условнорефлекторной деятельности следствием блокирования этих $0,1\text{—}0,2\%$ SH-групп мозговой ткани или нарушение деятельности ЦНС является результатом патологических изменений в деятельности каких-либо других органов, например почек или печени, которые аккумулируют ртуть в чрезвычайно больших количествах. Так, через 54 часа после введения сулемы в почках на единицу веса ткани накапливается ртути примерно в 100 раз больше, чем в мозгу.

Ответ на поставленный вопрос дадут дальнейшие исследования в этом направлении. Однако, исходя из полученных нами ранее данных на сердце лягушки, где было показано, что нарушение сократительного акта миокарда происходит при блокировании кадмием $0,35\%$ свободных SH-групп (⁴), можно предположить, что в случае головного мозга блокирования $0,1\text{—}0,2\%$ свободных SH-групп достаточно для нарушения замыкательной функции коры головного мозга.

Выводы. Через 54 часа после подкожного введения белым крысам сулемы (17 мг/кг) полностью исчезали выработанные положительные пищевые условные рефлексы.

В опытах с радиоактивной сулемой ($\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$) показано, что через 54 часа после отравления сулемой в ткани мозга содержится в среднем $1,4$, в крови— $4,6$, в печени— 35 и в почках— $144 \mu\text{г}$ Hg на 1 грамм ткани. 2,3-димеркаптопропан сульфонат натрия (унитиол) восстанавливал условнорефлекторную деятельность животных и значительно снижал количество ртути во всех исследованных органах.

Институт физиологии
Академии наук Армянской ССР

Институт морфологии животных
им. А. Н. Северцова Академии
наук СССР

Ե. Ա. ԳԱԼՈՅԱՆ ԵՎ Տ. Մ. ՏՈՒՐՊԱԵՎ

Պայմանական-աեֆլեկտոր գործունեության վրա րիւլային
բույնների ազդեցության մեխանիզմի մասին (ազդիռակով ուղեմայի
 $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ փորձերով)

Խ. Ս. Կոշտոյանցի և նրա աշակերտների կողմից ցույց է տրված հյուսվածքների
SH խմբերի դինամիկ փոխանակության դերը ֆիզիոլոգիական մի շարք պրոցեսներում:

Մեր կողմից (Շ. Ա. Գալոյանի) ուսումնասիրված է պայմանական սեփլեքսների փոփոխման դինամիկան կադմիումի և սնդիկի ազդեցությամբ հյուսվածքների SH խմբերի կապման և անջատման ժամանակ:

Սնդիկի դիբիտորիդի ազդեցությամբ տակ (17 մկ/կ) նկատվում է կենդանիների պայմանական սեփլեքսների խիստ անկում ընդհուպ վերջիններիս անհետանալը: Իսկ ունիտիոլի ներարկման ժամանակ բոլոր պայմանական սեփլեքսները վերականգնվում են: Սույն աշխատանքով խնդիր է դրված որոշելու պայմանական սեփլեկտոր դործունենության վրա սնդիկի՝ որպես սուլֆհիդրիլ խումբի ազդեցությամբ մեխանիզմի մի քանի կողմերը: Ներարկելով աունետներին վերը հիշված քանակությամբ ռադիոակտիվ սնդիկ, ուսումնասիրվել է վերջինիս բաշխումը արյան, փայծաղի, երիկամների և ուղեղի մեջ: Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ պայմանական սեփլեքսներն ամբողջությամբ անհետանում են, երբ ուղեղի հյուսվածքների ամբողջ սուլֆհիդրիլ խմբերի 0,1—0,2 տոկոսը կապնվում է: Եթե նկատի ունենալ Տ. Մ. Տուրպաևի տրված լայնքը, ըստ որի սրտի մկանի կծկման ակտը խանգարվում է սուլֆհիդրիլ խմբերի 0,35%-ի կապման դեպքում, ապա հնարավոր է դառնում ենթադրել, որ նշված քանակի խմբերի կապման դեպքում կարող է տեղի ունենալ պայմանական սեփլեքսների անկում: Մակայն չի կարելի ժխտել սնդիկի անուղղակի ազդեցությամբ հնարավորությունն ուղեղի պայմանական սեփլեկտոր դործունենության վրա, եթե նկատի ունենալ, որ երիկամներում սույն ժամանակամիջոցում կուտակվում է ռադիոակտիվ սնդիկ 100 անգամ ավելի, քան ուղեղում:

Ունիտիոլի ներարկման ժամանակ, երբ նկատվում է պայմանական սեփլեքսների վերականգնում, նշված բոլոր օրգաններում նկատվում է ռադիոակտիվ սնդիկի զգալի պակասում:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ X. C. Коштоянц. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М. 1951. ² Barron E. G. S. Adv. Enzymology. 11, 201, 1951. ³ Т. М. Турпаев. Значение тиоловых групп в осуществлении действия ацетилхолина. Биохимия, 20, 456, 1955. ⁴ Т. М. Турпаев и Л. И. Мамедова. „Биохимия“, 21, 478, 1956. ⁵ Г. Д. Смирнов, А. Л. Бызов и Ю. И. Рампан, ДАН СССР, 77, 155 (1952). В. Г. Путинцева. Фармакология и токсикология, т. XVII, 21 (1954). ⁶ Ш. А. Галоян, ДАН АрмССР, XXII, 141 (1956). ⁷ Ш. А. Галоян. Тезисы докладов II Закавказского съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Изд. ГрузССР, стр. 66, 1956. ⁸ Ш. А. Галоян. Диссерканд. М. 1956. ⁹ Л. И. Котляревский. „Журнал высшей нервной деятельности“, I, 753, 1951. ¹⁰ А. Черкес, Н. Луганский. Унигиол, газ. „Мед. работник“ № 26 (1460), 1956. ¹¹ К. В. Савич и В. А. Яковлев. О содержании и локализации сульфгидрильных групп в различных формациях головного мозга кролика. Вопрос медицинской химии, III, 121, 1957. ¹² Хьюз. Аминокислоты и белки, II. Л., 1952.

