

УДК 612.015.31+616.8-008

В. С. Райцес, М. І. Пітик

ВПЛИВ ІОНІВ Cu^{2+} ТА Co^{2+}
НА ОБМІН ВІЛЬНИХ СУЛЬФІДРИЛЬНИХ ГРУП
У ЦЕНТРАЛЬНІЙ НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ

З літературних даних [2, 13, 16—18, 26—28] відомо, що іони міді та кобальту значно впливають на функціональний стан різних відділів центральної нервової системи. Водночас питання про механізми їх дії вивчене ще недостатньо.

За даними численних досліджень, важлива роль у здійсненні нейрофізіологічних процесів, що відбуваються в центральній нервовій системі, належить сульфгідрильним групам білків [5, 11, 17]. Вони, входячи до складу активних центрів численних ферментів [22, 23], беруть участь у хімічній передачі збудження, в реалізації нервово-рефлекторних процесів [5, 11, 20, 24, 25]. Тому вивчення обміну сульфгідрильних груп у нервовій системі при додатковому введенні в організм мікроелементів-металів, зокрема міді і кобальту, може сприяти з'ясуванню деяких аспектів механізмів нейротропного впливу цих біотиків.

Ми вивчали вплив міді і кобальту на вміст і реактивну здатність вільних сульфгідрильних груп у різних відділах центральної нервової системи.

Методика досліджень

Досліди проведені на 39 білих щурах вагою 150—220 г. Вміст і реактивну здатність вільних сульфгідрильних груп визначали у великих півкулях головного мозку, проміжному і середньому мозку, довгастому мозку, спинному мозку. Тварин декапітували через 30 хв після введення солей металів, оскільки з літературних даних відомо [2, 16, 17], що в цей період при дії досліджуваних металів спостерігаються чітко виражені зміни біоелектричних реакцій спинного і головного мозку.

Швидко вилучені тканини охолоджували до температури 0—3°С і з них у скляному гомогенізаторі при постійному охолодженні готували гомогенати. Вміст сульфгідрильних груп у гомогенатах визначали за методом меркуриметричного титрування [12] і виражали в мікромолях на 100 мг сирої тканини.

Для оцінки реактивної здатності вільних SH-груп було прийнято визначення швидкості їх інактивації в умовах переживання гомогенату при 37°С [19]. За цією методикою, різниця у вмісті SH-груп у вихідних пробах гомогенату і пробах, інкубованих протягом 1 год при 37°С, виражена в процентах, характеризує їх реактивність.

Мідь і кобальт вводили тваринам внутрішньовено у вигляді розчинів їх солей ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) на 0,9% розчині хлористого натрію в дозах відповідно 100—1000 мкг і 10—100 мкг/кг з розрахунку на чистий метал. При виборі доз ми виходили з даних [6] про так звані зони «біотичної» і «токсикофармакологічної» дії цих мікроелементів, а також з даних [2, 16, 18] про вираженість їх нейротропної дії в різних дозах. В контрольних дослідах тваринам вводили відповідні об'єми розчинника. Одержаний експериментальний матеріал статистично оброблено.

Результати досліджень та їх обговорення

Середні цифрові результати дослідів представлено в таблиці, з якої видно, що внутрим'язове введення білим щурам розчину хлорної міді з розрахунку 1000 $\mu\text{кг}/\text{кг}$ металу викликає різке, статистично достовірне зниження вмісту вільних сульфгідрильних груп в усіх досліджуваних відділах центральної нервової системи. Ці зміни в деякій мірі перева-

жали в спинному і довгастому м'язам. Якщо у великих півкулях збільшення становило 16%, то в довгастому і спинному м'язі збільшення становило відповідно в середньому на 34% ($p < 0,05$).

Одночасно спостерігались збільшення концентрацій сульфгідрильних груп (див. рис. 1). Це свідчить про те, що гомогенаті проходила із значно меншою швидкістю, ніж у контролі, що свідчить про зниження їх реактивної здатності [19].

Зміни реакційної здатності вільних сульфгідрильних груп при дії міді (А) кобальту (Б) в дозі 100 мкг/кг.

По вертикалі — зміни вмісту SH-груп в % після інкубації гомогенату при температурі 38° С. І — горизонталі — час інкубації в годинах. Суцільна лінія — контроль; пунктир — дослід. 1 — великі півкулі; 2 — сердий і проміжний мозок; 3 — довгастий мозок; 4 — спинний мозок.

При введенні тваринам хл металу не було відзначено істо сульфгідрильних груп.

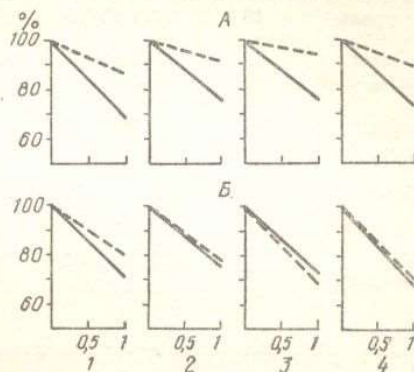
Введення шурам розчину металу викликало так само, я зниження вмісту сульфгідрилы нервової системи. Найбільш рі і спинному мозку при порівнянн Вміст SH-груп у спинному і до на 37% ($p < 0,001$), тоді як у в Проте кобальт у дозі 100 мкг/кг ного впливу на реактивність (переживаючому гомогенаті про тролі, так і при дії кобальту (стерігалось навіть підвищення і

При введенні кобальту в ді SH-груп набували протилежні зміни їх вмісту у всіх відділах ньюму на 10—27% ($p < 0,05$). В вмісту SH-груп і в тканині печ вплив малих доз кобальту та в описаний також іншими дослід на кобальту в малих дозах м вмісту сірковмісних амінокисл

Одержані результати показують, що вплив SH-груп у різних відділах центральної нервової системи на ефект значною мірою залежав від дози в дозах відповідно 100 і 1 мкг/kg викликає периферичну реактивність SH-груп. Відомо, що зв'язок між титрованими SH-групами та їхнім впливом на центральні групи є дуже тісним [21, 22].

жали в спинному і довгастому мозку при порівнянні з передніми відділами. Якщо у великих півкулях вміст сульфгідрильних груп зменшувався на 16%, то в довгастому і спинному мозку спостерігалось зниження його в середньому на 34% ($p < 0,001$).

Одночасно спостерігались значні зміни реакційної здатності вільних сульфгідрильних груп (див. рисунок). Інактивація їх у переживаючому гомогенаті проходила із значно меншою швидкістю, ніж у контролі, що свідчить про зниження їх реактивної здатності [19].



Зміни реакційної здатності вільних сульфгідрильних груп при дії міді (А) і кобальту (Б) в дозі 100 мкг/кг .

По вертикалі—зміни вмісту SH-груп в % після інкубації гомогенату при температурі 38°C . По горизонталі—час інкубації в годинах. Суцільна лінія—контроль; пунктир—дослід. 1—великі півкулі; 2—сердний і проміжний мозок; 3—довгастий мозок; 4—спинний мозок.

При введенні тваринам хлористої міді в дозі 100 мкг/кг чистого металу не було відзначено істотних змін вмісту і реактивності вільних сульфгідрильних груп.

Введення щурам розчину хлористого кобальту в дозі 100 мкг/кг металу викликало так само, як і введення міді (1000 мкг/кг) значне зниження вмісту сульфгідрильних груп у різних відділах центральної нервової системи. Найбільш різкі зміни також виявлено в довгастому і спинному мозку при порівнянні з великими півкулями головного мозку. Вміст SH-груп у спинному і довгастому мозку знижувався в середньому на 37% ($p < 0,001$), тоді як у великих півкулях лише на 13% ($p < 0,05$). Проте кобальт у дозі 100 мкг/кг , на відміну від міді, не спричиняв істотного впливу на реактивність сульфгідрильних груп. Інактивація їх у переживаючому гомогенаті проходила з однаковою швидкістю як у контролі, так і при дії кобальту (див. рисунок, Б). В деяких дослідях спостерігалось навіть підвищення реактивності SH-груп.

При введенні кобальту в дозі 10 мкг/кг металу зміни вмісту вільних SH-груп набували протилежної направленості—спостерігалось збільшення їх вмісту у всіх відділах центральної нервової системи, в середньому на 10—27% ($p < 0,05$). Водночас спостерігалось також збільшення вмісту SH-груп і в тканині печінки. Слід відзначити, що стимулюючий вплив малих доз кобальту та вміст SH-груп у різних органах і тканинах описаний також іншими дослідниками [9, 15]. Відомо також, що введення кобальту в малих дозах може приводити до збільшення в тканинах вмісту сірковмісних амінокислот [10].

Одержані результати показують, що додаткове введення міді і кобальту в організм викликає значні зміни вмісту і реактивної здатності SH-груп у різних відділах центральної нервової системи. При цьому ефект значною мірою залежав від дози металу. Якщо введення кобальту і міді в дозах відповідно 100 і 1000 мкг/кг викликало значне зменшення вмісту SH-груп, а також пригнічення їх реактивної здатності, то кобальт у дозі 10 мкг/кг викликав переважно збільшення вмісту і підвищення реактивності SH-груп. Відомо, що між змінами кількості, зокрема збільшенням титрованих SH-груп та зміною макроструктури білкових молекул існує тісний зв'язок [21, 29], і що підвищення реактивної здатності

Зміни вмісту вільних сульфгідрильних груп у центральній нервовій системі при внутрішньом'язовому введенні іонів міді і кобальту ($M \pm m$)

Умови досліджу	Кількість тварин	Вміст SH-груп у мікромолях на 100 мг сирої тканини			
		Великі півкулі	Проміжний і середній мозок	Довгастий мозок	Спинний мозок
Контроль	10	$0,614 \pm 0,026$	$0,547 \pm 0,034$	$0,593 \pm 0,023$	$0,516 \pm 0,018$
Кобальт 100 мкг/кг	6	$0,545 \pm 0,021$ $p < 0,05$	$0,464 \pm 0,039$ $p < 0,05$	$0,332 \pm 0,021$ $p < 0,001$	$0,408 \pm 0,002$ $p < 0,001$
Кобальт 10 мкг/кг	6	$0,813 \pm 0,037$ $p < 0,01$	$0,706 \pm 0,054$ $p < 0,05$	$0,651 \pm 0,040$ $p < 0,05$	$0,615 \pm 0,048$ $p < 0,05$
Мідь 1000 мкг/кг	11	$0,481 \pm 0,019$ $p < 0,001$	$0,467 \pm 0,025$ $p < 0,05$	$0,434 \pm 0,011$ $p < 0,001$	$0,397 \pm 0,017$ $p < 0,001$
Мідь 100 мкг/кг	6	$0,689 \pm 0,064$ $p < 0,05$	$0,663 \pm 0,057$ $p < 0,05$	$0,527 \pm 0,043$ $p < 0,05$	$0,486 \pm 0,033$ $p < 0,05$

функціональних груп білків, в тому числі і сульфгідрильних груп, які визначають активність більшості ферментів в організмі, є важливою ознакою зміни конфігурації (трансконформації) білків [3]. В зв'язку з цим можна припустити, що досліджувані метали викликають трансконформаційні зміни в структурі білкових молекул мозкової тканини. Ці зміни приводять частіше до пригнічення активності ферментів (дія міді і кобальту в великих дозах) або підвищення (дія кобальту в малих дозах) активності ферментів та інших біологічно активних білків і тим самим викликають відповідні порушення перебігу багатьох фізіологічних процесів, в тому числі і рефлексорних. Про зв'язок між гальмівним впливом металів на активність багатьох ферментативних систем і змінами вмісту і реактивності SH-груп вказують також інші дослідники [4, 7, 14].

Отже, мідь і кобальт є не тільки постійними інгредієнтами нервової системи [1, 7, 8], але й активними учасниками складних біохімічних процесів, які лежать в основі нервової діяльності.

Література

1. Бабенко Г. А. Микроэлементы в экспериментальной и клинической медицине. Киев, «Здоров'я», 1965.
2. Белоконов Л. И. Изменения электрической активности спинного мозга при воздействии ионов меди. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 11, с. 14—19.
3. Беліцер В. А. Макроструктура и денатурационные превращения белков. — Укр. біохім. журн., 1962, XXXIV, 2, с. 290—320.
4. Беренштейн Ф. Я. Микроэлементы, их биологическая роль и значение для животноводства. Минск, 1958.
5. Буреш Я., Коштоянц Х. С. О роли тканевых сульфгидрильных групп в возникновении распространяющейся депрессии биоэлектрической активности коры головного мозга. — Доклады АН СССР, 1955, 105, 5, с. 1118—1120.
6. Венчиков А. И. Биотики, М., Медгиз, 1962.
7. Войнар А. И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., Медгиз, 1960.
8. Дельва В. А. Содержание и топография некоторых микроэлементов в головном мозгу человека в норме и патологии. Автореф. дис., Киев, 1965.
9. Кичина М. М. Влияние кобальта на содержание сульфгидрильных групп в органах и тканях кроликов. — В кн.: Микроэлементы в медицине. Матер. I Всесоюз. научн. конф., Ивано-Франковск, 1969, с. 216—217.
10. Коломийцева М. Г., Габович Р. Д. Микроэлементы в медицине, М., «Медицина», 1970.
11. Коштоянц Х. С. Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. М., 1951.

12. Павлюк В. М., Генік С. М. До прилильних груп. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1965, 65, 1, с. 128—134.
13. Питык Н. И. Влияние микроэлементов на экспериментальный наркоз. — Труды мед. ин-та, 1963, 29—30.
14. Пейве Я. В. Микроэлементы и ферменты. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1965, 65, 1, с. 128—134.
15. Пулатов Р. П., Толок П. П., Чердиненко Я. В. Микроэлементы и ферменты. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1965, 65, 1, с. 128—134.
16. Райцес В. С. Микроэлементы и нервная система. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1965, 65, 1, с. 128—134.
17. Райцес В. С. Нейрофизиологические аспекты действия микроэлементов. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1965, 65, 1, с. 128—134.
18. Райцес В. С., Трададук А. А., Марганец на функциональный статус нервной системы. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1963, 9, 3, с. 319—324.
19. Сперанская Т. А., Корчак Л. И. на реактивность тканевых сульфгидрильных групп. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1965, 65, 1, с. 128—134.
20. Тараховский М. Л. О значении сульфгидрильных групп в механизме действия прозерина. — Биохим. журн. АН СССР, 1962, 105, 5, с. 1118—1120.
21. Тарпе У. С. Конформационное состояние мозга при экспериментальном отеке. — Бюлл. БССР, Рига, изд. «Зинатне», 1963, 9, 3, с. 319—324.
22. Торчинский Ю. М. Существенные аспекты идентификации. — Успехи совр. науки, 1971.
23. Торчинский Ю. М. Сульфгидрильные группы. — Успехи совр. науки, 1971.
24. Турпаев Т. М. Медиаторная функция сульфгидрильных групп. — Изд. АН СССР, М., 1962.
25. Турпаев Т. М., Нистратова С. М. Сульфгидрильные группы в тканевых сульфгидрильных группах. — Успехи совр. науки, 1959, с. 65—71.
26. Carlton W. W., Kelly W. A. Neuronal copper deficiency. — J. Nutr., 1969, 133, 3, p. 607.
27. Dreifuss J. J., Kelly J. S., Krapcho R. — Brain Res., 1969, 13, 3, p. 607.
28. Lux N. D., Globus A. Effect in IPS extracellular iontophoresis of $CuSO_4$.

Кафедра фізіології
Івано-Франківського медичного інституту

V. S. Raic

EFFECT OF Cu^{2+} AND Co^{2+} ON THE METABOLISM OF FREE SULPHYDRYL GROUPS

In experiments on albino rats it was found that the action of essentially the metabolism of free sulphhydryl groups, the effect of the action being a decrease in the content of free SH-groups. Introduction of copper in a dose of 1000 mg/kg evokes a decrease in the content of free SH-groups, but the change in the content of cobalt in a dose of 100 mg/kg and free SH-groups were observed.

Department of Physiology,
Medical Institute, Ivano-Frankovsk

12. Павлюк В. М., Генік С. М. До питання про визначення тканинних сульфід-
рильних груп. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 16, 5, с. 703—706.
13. Пітук Н. І. Влияние микроэлементов цинка, меди, марганца и кобальта на те-
чение экспериментального наркоза. — Тез. докл. XXXVI научн. студ. конф. Черно-
вицкого мед. ин-та, 1963, 29—30.
14. Пейве Я. В. Микроэлементы и ферменты. Рига, изд. АН Латв. ССР, 1960.
15. Пулатов Р. П., Толок П. П., Черкашина Е. Б. Влияние комплексных сое-
динений кобальта и меди на содержание сульфгидрильных групп и форменных
элементов у интактных крыс. — Мед. журн. Узбекистана, 1969, 9, с. 25—28.
16. Райцес В. С. Микроэлементы и нервная система. — Журн. невропатол. и психиат-
рии, 1965, 65, 1, с. 128—134.
17. Райцес В. С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. — Успехи
физиол. наук., 1975, 6, 1, с. 119—144.
18. Райцес В. С., Трададюк А. А. Деякі дані про вплив мікроелементів міді і
марганцю на функціональний стан центр. нерв. сист. — Фізіол. журн. АН УРСР,
1963, 9, 3, с. 319—324.
19. Сперанская Т. А., Корчак Л. И. Влияние общего рентгеновского облучения
на реактивность тканевых сульфгидрильных групп. — Докл. АН СССР, 1961, 136,
6, с. 1468—1470.
20. Тараховский М. Л. О значении сульфгидрильных групп Н-холинорецепторов в
механизме действия прозерпина. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1970, 4, с. 72—74.
21. Тарпе У. С. Конформационное состояние белков, азотистый и энергетический об-
мен мозга при экспериментальном отеке. — В сб.: Матер II биохим. конф. Прибалт.
респ. и БССР, Рига, изд. «Зинатне», 1965, с. 30—31.
22. Торчинский Ю. М. Существенные функциональные группы ферментов и мето-
ды их идентификации. — Успехи совр. биологии, 1968, 66, 1 (4), с. 13—32.
23. Торчинский Ю. М. Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. М., «На-
ука», 1971.
24. Турпаев Т. М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецепторов.
Изд. АН СССР, М., 1962.
25. Турпаев Т. М., Нистратова С. Н. Влияние ацетилхолина на реактивность
тканевых сульфгидрильных групп. — В сб.: Тиоловые соединения в медицине. Ки-
ев, 1959, с. 65—71.
26. Carlton W. W., Kelly W. A. Neural Lesions in the offspring of female rats fed a
copper-deficient diet. — J. Nutr., 1969, 97, 1, p. 42—52.
27. Dreifuss J. J., Kelly J. S., Krnyevick K. Effects of copper on cortical neu-
rones. — Brain Res., 1969, 13, 3, p. 607—611.
28. Lux N. D., Globus A. Effect in IPSPs of cat spinal motoneurons due to intra- and
extracellular iontophoresis of CuSO_4 . — Brain Res., 1968, 9, 2, 377—380.

Кафедра фізіології
Івано-Франківського медичного інституту

Надійшла до редакції
4.VII 1975 р.

V. S. Raices, N. I. Pityk

EFFECT OF Cu^{2+} AND Co^{2+} ON METABOLISM OF FREE SULPHYDRYL GROUPS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Summary

In experiments on albino rats it was established that copper and cobalt affect essentially the metabolism of free sulphydryl groups in different areas of the central nervous system, the effect of the action being dependent on the metal dose. Copper in a dose of 1000 mg/kg evokes a decrease in the content and inhibition in reactivity of free SH-groups. Introduction of copper in a dose of 100 mg/kg also evokes a decrease in the content of free SH-groups, but the change in their reactivity was insignificant. With introduction of cobalt in a dose of 100 mg/kg an increase in the content and a rise in reactivity of free SH-groups were observed.

Department of Physiology,
Medical Institute, Ivano-Frankovsk