

Вплив малих доз алоксану на діабетичних кроликів

Н. А. Наумова

Кафедра патологічної фізіології Київського медичного інституту
ім. акад. О. О. Богомольця

В арсеналі фармакологічних засобів є речовини, які залежно від застосованої дози протилежно впливають на організм. Миш'як і калій-ціанід — сильні отрути, але в малих дозах вони стимулюють кровотворення; ефір і хлороформ в малих дозах сприяють збудженню центральної нервової системи, а у великих дозах паралізують її.

Так, згідно з діалектичними закономірностями у фізіології кількісні зміни приводять до якісних змін фізіологічних властивостей речовини. За нашими спостереженнями, малі дози алоксану діють протилежно великим — вони поліпшують інсуліногенну функцію острівцевої тканини підшлункової залози з наступним поліпшенням толерантності до вуглеводів [7].

Підвищення толерантності морських свинок до вуглеводів під впливом алоксану спостерігав Гібгарт (8).

Для з'ясування цього питання ми провели гістологічне вивчення острівцевої тканини.

Дослідження провадилися на щурах. Для кожного з 10 піддослідних щурів була встановлена цукрознижуюча (мала) доза алоксану, який в дальшому вводили підшкірно на протязі двох тижнів. 10 контрольним щурам вводили фізіологічний розчин. Через два-три дні після останньої ін'єкції тварин вбивали і видаляли підшлункову залозу для гістологічної обробки. Від кожної залози брали по чотири поздовжніх зрізи, товщиною в 4—6 мікрон. Для пофарбування застосовували гематоксилін з еозином. Вимірювання острівців провадили за допомогою об'єктива невеликого збільшення і мікрометричного окуляра Цейса; показники вимірювання фіксувались на шкалі.

В цій серії гістологічних досліджень була підрахована кількість острівців і визначена їх площа. В 40 зрізах, взятих у контрольних щурів, було виявлено 788 острівців, загальною площею 7,68 кв. мм, а в 40 зрізах, взятих у піддослідних щурів, виявлено 1152 острівці (тобто на 46% більше), загальною площею в 12,6 кв. мм (тобто на 64% більше).

В іншій серії гістологічних досліджень вивчали клітинний склад острівців після двотижневого введення малих доз алоксану. Пофарбування провадили за методом Азан-Маллорі. На зрізах підшлункової залози піддослідних щурів видно помітне збільшення і набрякання бета-клітин, значно різкіше виражені, ніж у контролі. Цитоплазма цих клітин багата на вакуолі, ядра набряклі, границі клітин нечіткі. В паренхімі залози подекуди поблизу зовнішнього краю ацинусів зустрічаються поодинокі великі бета-клітини. Дегенеративних змін в острівцях не виявлено. Оскільки виділення секрету залозистими елементами звичайно супроводиться набуханням їх цитоплазми і збільшенням

об'єму (1,2), реакція, яка відбувається в бета-клітинах, має свідчити про підвищення їх секреторної активності. Для наочності наводимо мікрофото острівця з контрольних зрізів (рис. 1) та із зрізів піддослідних щурів (рис. 2).



Рис. 1. Острівець у контрольного щура. Мікрофото.

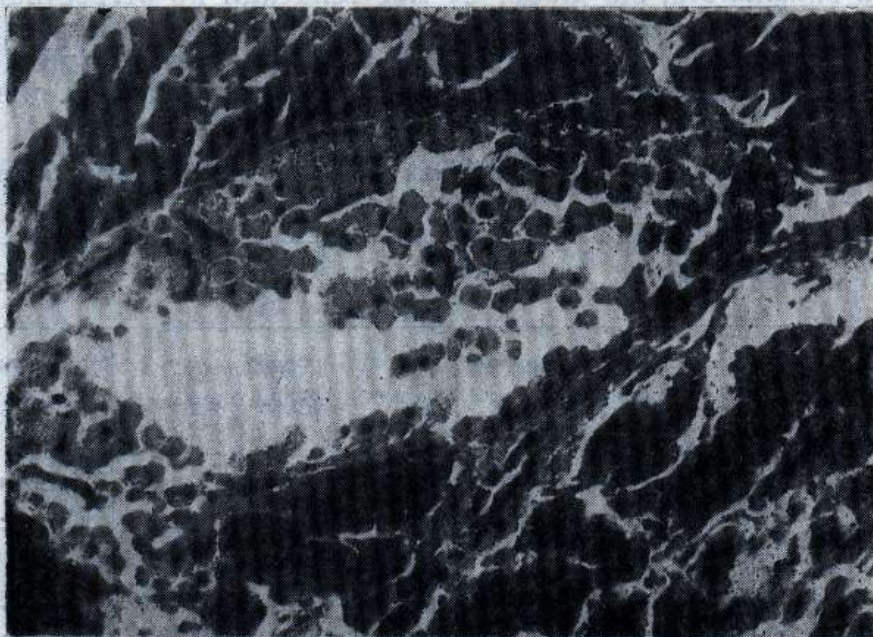


Рис. 2. Острівець після двотижневого введення малих доз алоксану. Мікрофото.

Як бачимо, при введенні малих доз алоксану дегенеративні зміни в острівцях відсутні, але спостерігаються новоутворення і гіпертрофія острівців та набрякання бета-клітин, що свідчить про посилення секреторної активності інсулярної паренхіми.

Тому ми вирішили простежити вплив малих доз алоксану на діабетичних тварин.

Досліди провадились на 26 кроликах-самцях, вагою від 1,5 до 3 кг. Діабетогенну дозу алоксану (100—200 мг/кг 15%-ного розчину) вводили в вену.

Із 26 тварин дві виявились резистентними, і навіть повторні введення алоксану не викликали у них діабету. У чотирьох тварин діабет був регресивним, і вміст цукру в крові знизився до норми. Три кролики загинули від гіпоглікемії, три — від токсикозу і два — загинули від діабету. У 12 кроликів був викликаний діабет різного ступеня; перші клінічні ознаки — спрага і поліурія — виявились на другий день після отруєння.

Вивчаючи вплив малих доз алоксану на діабетичних тварин, слід пам'ятати, що алоксановий діабет в деяких випадках має схильність до регресивного перебігу. При цьому відразу після виникнення експериментального діабету поступово знижується вміст цукру в крові, а протягом 8—15 днів цей показник нормалізується (6); через місяць настає повне видужання (3, 4, а також наші спостереження).

Тому вивчення різних впливів на глікемічні зміни у тварин з алоксановим діабетом треба починати через 10—20 днів (5), оскільки до цього часу діабет стабілізується, і випадки регресивного перебігу будуть виявлені.

Ми стежили за перебігом діабету протягом трьох-чотирьох тижнів після утворення алоксанового діабету. Для цього через кожні 5—10 днів визначали рівень цукру крові за методом Хагедорна—Ієнсена, зважували тварин, визначали діурез, а у деяких кроликів — глікозурію, і кетонурію.

Коли виявлялось, що діабет не має тенденції до регресування, починали вводити малі дози алоксану. Отже, контролем була та сама тварина. Натще вводили підшкірно 30—35 мг/кг алоксану в суміші з 1 мл теплої води. Перевіркою активності дози служило зниження рівня цук-

Вплив малих доз алоксану на показники глікемії

№ кро- лика	Дні до												
	3	5	15	20	23	25	27	30	33	37	40	45	50
13	—	240	313	385	—	243	300****	124	192***	161	108	208**	103**
10	350	300	—	380	—	290**	135	138	380**	268***	—	110	315**
11	370	303	267	333	242	250**	85*	34	—	203	—	—	—
5	—	380	382	—	—	395**	360**	340*	138	234*	—	330*	195
15	310	320	—	280**	—	—	385	380*	380	—	—	—	121
14	252	—	166	135	—	170	—	256*	—	107	—	127	163*
19	—	—	170	145	145	180	160*	141*	81	130	—	—	119
12	292	—	160	136	—	199*	—	—	100	118	—	180***	140
4	142	150	145	—	—	150	155*	127*	120	116	—	125	—
6	300	380	360	330	—	—	460	—	—	320*****	—	300	—
18	—	—	456	423	—	400	300	222	282***	—	—	265**	268*
8	208	228	200	320	—	—	—	240*****	—	148	—	334**	270**

* — введення малих доз алоксану.

++ — після застосування 11 доз алоксану рівень цукру крові на протязі 1,5 року

ру крові через 1—2 год. після впорскування, а в дальшому — зниження цього показника на другий день.

Всі досліди в розгорнутому вигляді показані в таблиці.

Для прикладу наводимо результати дослідів на кроликах з середньою, легкою і тяжкою формою діабету (№ 11, 12, 8).

Кролик № 11, вагою 2,2 кг. Діурез в нормі 30 мл. Після отруєння гіперглікемія — 242—370 мг%, поліурія — 340 мл. Через три тижні кролику були введені дві малі дози алоксану, і рівень цукру крові знизився до 85 мг% і діурез до 50 мл на добу. Третя доза викликала різку гіпоглікемію — 34 мг%, адинамію, судороги. Тварині не була надана допомога і через кілька днів вона загинула, рівень цукру крові на цей час досягав 203 мг%.

Кролик № 12 вагою 2,3 кг. Діурез 30—40 мл. Протягом місяця спостерігалася гіперглікемія 136—292 мг%. Діурез 75 мл на добу. Після впорскування першої дози алоксану вміст цукру в крові на 15 днів знизився до норми. Потім — знову підвищення до 180 мг%. Впорскування чотирьох доз алоксану привело до дальшого зниження вмісту цукру в крові і протягом двох місяців цей показник коливався в межах 67—127 мг%. Після чергового підвищення рівень цукру крові знову був доведений до норми впорскуванням алоксану. Добовий діурез становив 30—40 мл. Вага кролика — 2,5 кг. Дослідження провадилися протягом п'яти місяців.

Кролик № 8, вагою 1,8 кг. Діабет мав схильність до прогресивного перебігу: гіперглікемія — 200—320 мг%, поліурія — 270 мл, глікозурія. Під час впорскування малих доз алоксану рівень цукру крові знижувався, проте тенденція до його наростання залишалась, і протягом п'яти місяців вимушеної перерви в лікуванні вміст цукру в крові досяг 430 мг%. Для підтримання сталого рівня цукру крові (320—360 мг%) ми протягом тривалого часу проводили впорскування малих доз алоксану. Спостереження над кроликом тривали півтора року. Поліурія становила 150—200 мл, спостерігалась глікозурія. Стан кролика бадьорий; розвинулась катаракта. Наводимо на рис. 3 і 4 графічне зображення дослідів на двох кроликах (№ 13 і 19).

Отже, в деяких випадках діабету, коли острівцевий апарат ще здатний відповідати на стимулюючий вплив, можна одержати позитивні результати від впорскування алоксану. Кожне впорскування на кілька днів знижує рівень цукру крові і поліпшує загальний стан тварини (кролики № 5, 10, 11, 13, 14, 15).

у діабетичних кроликів (вміст цукру в крові в мг%)

слідую													
52	57	60	62	67	70	75	80	85	90	95	105	120	125
85	346**	74	40	202*	120	190*	121	299*	222				
89	237**	130	315*	230**	—	—	124	117	250				стрепто-дермія
—	—												
130	—	—	118	32	адинамія, судороги, смерть								
105*	103	—	—	280*	—	248							
—	122	—	115	—	—	—	120	148*	116	88	92	102	
98	110	—	67	127	—	—	92	—	119	96	110	196*	130—88 (2 тижні)
підермія													
—	348**	282**	321										
133	326												
213***	—	186	—	—	—	—	393	380	++				

не перевищував 320—360 мг%.

Значно краще піддавалися лікуванню діабетичні тварини з невисоким рівнем цукру крові (кролики № 4, 12, 19). Після впорскування однієї дози алоксану рівень цукру крові підтримувався в нормі протягом кількох тижнів.

Проте лікування алоксаном в малих дозах треба провадити дуже обережно, щоб запобігти гіперстимуляції.

При тяжкій формі діабету (кролики № 6, 8, 18) рівень цукру крові знижувався лише на три-чотири дні, хвороба залишалася тяжкою, що,

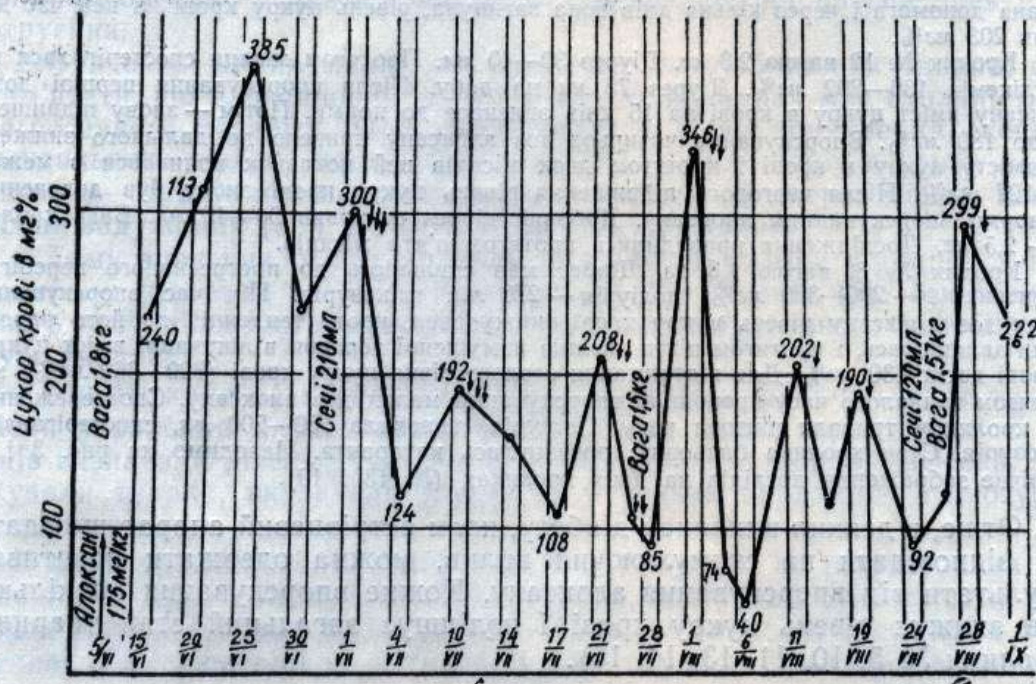


Рис. 3. Досліди на кролику № 13.

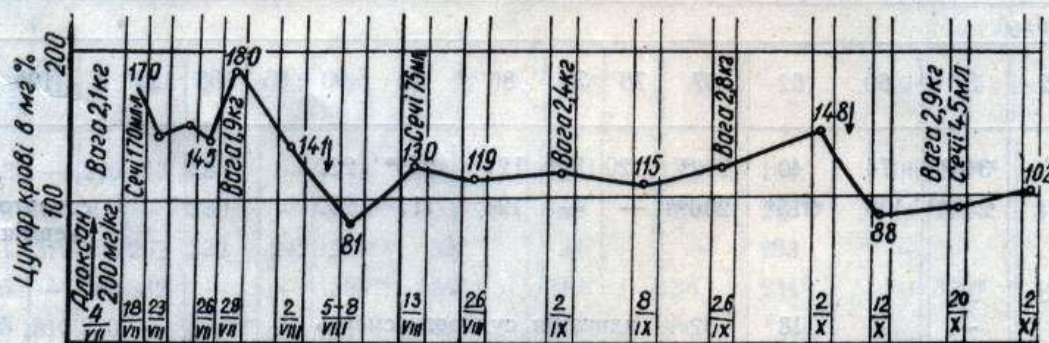


Рис. 4. Досліди на кролику № 19.

мабуть, пояснюється виснаженням усіх резервних здатностей підшлункової залози — острівців як функціонального цілого і їх гістогенетичних резервів.

Цілком імовірно, що згодом малі дози алоксану можна буде використовувати для стимуляції інсуліногенної функції. Але це припущення потребує дальших досліджень.

У випадках тяжкого острівцевого діабету застосування алоксану недоцільно.

ЛИТЕРАТУРА

- Алешин Б. В. и Саренко П. Ф., Ученые записки Харьк. гос. ун-та, т. XXV, 1947, с. 209.
 Коштыянец Х. С., Основы сравнит. физиол., т. I, гл. IX, 1950.
 Лазарис Я. А., Труды Горьковск. мед. ин-та, 1947, с. 48.
 Лазарис Я. А., Врач. дело, № 2, 1947, с. 1167.
 Лейтес С. М., Бюлл. exper. биол. и мед., т. XXVI, в. 4, № 10, 1948, с. 241.
 Лейтес С. М., Успехи соврем. биол., т. XXIX, № 1, 1950, с. 21.
 Наумова Н. А., Физиол. журн., т. VI, № 1, 1960, с. 96.
 Gebhardt K., Z ges. exper. Med., 126, N 4, 1955, p. 362.

Надійшла до редакції
10.X 1959 р.

Влияние малых доз аллоксана на диабетических кроликов

Н. А. Наумова

Кафедра патологической физиологии Киевского медицинского института
им. акад. А. А. Богомольца

Резюме

На диабетических кроликах была сделана попытка снизить гипергликемию введением малых доз аллоксана. Опытам предшествовало наблюдение за течением диабета на протяжении трех-четырех недель с целью исключить случаи спонтанного регрессирования.

Оказалось, что в некоторых случаях диабета можно рассчитывать на эффект от малых доз аллоксана — каждая инъекция на несколько дней снижала содержание сахара в крови, улучшалось состояние животного, уменьшалась полиурия. При диабете с невысоким уровнем сахара крови от одной инъекции показатель сахара в крови держался на нормальном уровне в течение нескольких недель, исчезала полиурия, повышался вес животного. При тяжелом диабете содержание сахара в крови поддавалось лишь кратковременному снижению, заболевание оставалось тяжелым.

Возможно, что в дальнейшем малые дозы аллоксана можно будет использовать для стимуляции инсулиногенной функции.

Effect of Small Doses of Alloxane on Diabetic Rabbits

N. A. Naumova

Department of Pathological Physiology of the Kiev
Medical Institute

Summary

An attempt was made to lower hyperglycemia in diabetic rabbits by small doses of alloxane. These experiments were preceded by observation on the course of diabetes during 3—4 weeks with the aim of excluding cases with spontaneous regression.

In certain cases of diabetes small doses of alloxane proved effective — each injection lowered the blood sugar for several days, improved the state of the animal, reduced polyuria. In diabetes with a low blood sugar level one injection kept the blood sugar normal during several weeks, polyuria vanished, the animal gained weight. In grave diabetes the drop in blood sugar was brief, and the disease remained grave.

Small doses of alloxane may possibly be applied for stimulating the insulinogenic function.