

## Виділення 17-кетостероїдів у собак з експериментальним неврозом при хронічному введенні їм бетанафтиламіну

Є. М. Самунджан і А. Г. Мартиненко

Лабораторія компенсаторних і захисних функцій Інституту фізіології  
ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Як відомо, пухлинний процес є захворюванням усього організму. Це положення стосується як спонтанного розвитку пухлин, так і професійних пухлинних захворювань. В опублікованих працях, присвячених експериментальному дослідженню, переважно іноземними авторами, професійних пухлин, зумовлених канцерогенними аміносполуками, головна увага була приділена вивченню безпосередньої дії цих сполук і продуктів їх перетворення в організмі на слизову оболонку сечового міхура. Проведена велика кількість спостережень над розвитком пухлин у сечовому міхурі. При цьому не враховували ні загального стану організму, ні тих загальних змін у ньому, які може спричинити канцерогенна речовина або викликаний нею пухлинний процес. Зовсім не досліджено, наприклад, вплив бетанафтиламіну на весь організм в цілому або на окремі його органи і системи. Вивчення цього питання допомогло б у з'ясуванні механізму канцерогенної дії даної хімічної речовини, а також патогенезу цього виду професійних пухлин.

В раніше опублікованому повідомленні одного з авторів цієї статті (Мартиненко, 1960) викладені основні результати дослідження розвитку індукованих бетанафтиламіном пухлин сечового міхура у собак. Поряд з цими основними дослідженнями були проведені і деякі допоміжні, які частково висвітлюються в цьому повідомленні.

Виходячи з того, що надниркова залоза, зокрема її кора, відіграє важливу роль у захисних і компенсаторних реакціях організму, ми поставили перед собою завдання простежити виділення із сечею нейтральних 17-кетостероїдів у собак при хронічному введенні їм бетанафтиламіну.

У частини собак, одночасно з введенням бетанафтиламіну, був викликаний експериментальний невроз з метою дослідження впливу експериментального неврозу на виділення 17-кетостероїдів при одночасному хронічному введенні цим собакам бетанафтиламіну.

Праця, присвячених вивченню виділення 17-кетостероїдів із сечею у лабораторних тварин, особливо у собак, дуже мало.

Оїсжем і Шарліє (1949) спостерігали збільшення виділення 17-кетостероїдів із сечею у собак, отруєних іпритом.

Лауренс (1949) виявив значне підвищення виділення 17-кетостероїдів після рентгенопромінювання. Ісиченко і Гінчерман (1951—1955) спостерігали збільшення добового виділення 17-кетостероїдів із сечею при експериментальній гіпертонії, викликаний прошиванням кори надниркових залоз. Тауел і Фрімен (1954), Владислав Трачик (1957) відзначили



підвищення вмісту 17-кетостероїдів у добовій сечі при внутрішньому введенні адренокортикотропного гормону.

Наші дослідження, проведені на трьох собаках з введенням внутрішньом'язово по 50 од. АКТГ, також свідчать про підвищення виділення 17-кетостероїдів протягом двох діб після введення АКТГ. Так, середньодобовий вміст 17-кетостероїдів у сечі собак за дві доби до введення АКТГ дорівнює 3,816 мг, а після введення АКТГ — 5,814 мг (табл. 1).

Таблиця 1

Середньодобовий вміст 17-кетостероїдів у сечі собак до і після введення АКТГ

| Кличка собаки   | Вміст 17-кетостероїдів в мг за добу |            |                     |            |
|-----------------|-------------------------------------|------------|---------------------|------------|
|                 | до введення АКТГ                    |            | після введення АКТГ |            |
|                 | 17—18.VIII                          | 18—19.VIII | 19—20.VIII          | 20—21.VIII |
| Чайна . . . . . | 3,84                                | 4,200      | 3,152               | 6,650      |
|                 | 4,02                                |            | 4,901               |            |
| Муха . . . . .  | 2,85                                | 5,376      | 8,332               | 2,980      |
|                 | 4,113                               |            | 5,666               |            |
| Альфа . . . . . | 2,557                               | 4,076      | 8,840               | 5,092      |
|                 | 3,317                               |            | 6,966               |            |

Наведені літературні дані і власні дослідження свідчать про те, що вміст 17-кетостероїдів у сечі собак відбиває функціональний стан кори надниркових залоз.

Всього в досліді було 16 собак-самок, з них 13 собакам регулярно вводили регос бетанафтиламін: з 26 березня 1956 р. по 20 мг на 1 кг ваги і з 9 липня по 7 вересня 1958 р. по 30 мг на 1 кг ваги, а з 7 вересня 1958 р. введення канцерогену було припинено.

Із цих 13 собак у шести був викликаний експериментальний невроз. Три собаки були контрольними, їх не піддавали будь-яким експериментальним впливам. У цих собак досліджували виділення 17-кетостероїдів у добовій сечі в ті самі строки, що й у піддослідних собак.

Собак садовили в спеціальні клітки для збирання добової сечі протягом двох-трьох діб підряд. Сечу збирали через кожну добу для визначення добового виділення 17-кетостероїдів.

Наведені дані про вміст 17-кетостероїдів є середніми з двох-трьох спостережень. У контрольних собак, яких не піддавали будь-яким експериментальним впливам, середнє виділення 17-кетостероїдів в добовій сечі становило 3,944 мг, а індивідуальні коливання були в межах 1,782—6,915 мг (табл. 2).

Таблиця 2

Середнє виділення 17-кетостероїдів у добовій сечі контрольних собак

| Кличка собаки     | Вміст 17-кетостероїдів в мг за добу |                 |                |                 |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                   | травень 1958 р.                     | червень 1958 р. | липень 1958 р. | серпень 1958 р. |
| Білка . . . . .   | 5,544                               | 4,065           | 1,782          | —               |
| Трусиха . . . . . | —                                   | 4,771           | 2,592          | 3,337           |
| Рябушка . . . . . | 3,800                               | 6,915           | 2,688          | —               |



Ми досліджували вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі у семи собак, яким протягом двох з половиною років вводили бетанафтиламін. Собак обслідували протягом кількох місяців при щоденному введенні їм канцерогену. Одержані дані свідчать про значне підвищення вмісту 17-кетостероїдів у добовій сечі цих собак у порівнянні з контрольними тваринами. Так, середній вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі дорівнює 8,587 мг, а індивідуальні коливання становлять 4,979—12,481 мг.

Таблиця 3

Середній вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі собак,  
яким щодня вводили бетанафтиламін

| Кличка собаки     | Вміст 17-кетостероїдів<br>в мг за добу |                    |                   |
|-------------------|----------------------------------------|--------------------|-------------------|
|                   | травень<br>1958 р.                     | червень<br>1958 р. | липень<br>1958 р. |
| Зюнька . . . . .  | 7,455                                  | 5,999              | 7,161             |
| Жучка . . . . .   | 4,979                                  | 8,059              | 10,847            |
| Ночка . . . . .   | 9,180                                  | 8,775              | 6,722             |
| Білянка . . . . . | 8,320                                  | 6,657              | 7,626             |
| Сільва . . . . .  | 8,136                                  | 10,066             | 7,245             |
| Норка . . . . .   | 7,751                                  | 10,996             | 9,853             |
| Авва . . . . .    | 11,400                                 | 10,623             | 12,481            |

В табл. 3 показано вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі собак при щоденному введенні їм бетанафтиламіну.

У вересні 1958 р. введення канцерогену було припинено. Через чотири і сім місяців після припинення введення канцерогену у цих собак знову були проведені дослідження для визначення вмісту 17-кетостероїдів у добовій сечі. Ці дослідження, проведені в січні і квітні 1959 р., виявили деяке зменшення вмісту 17-кетостероїдів у добовій сечі тварин. Так, середній вміст 17-кетостероїдів дорівнював 6,246 мг, а індивідуальні коливання становили 4,156—8,129 мг. Результати цих досліджень наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Середній вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі собак  
через 4 і 7 місяців після припинення  
введення бетанафтиламіну

| Кличка собаки     | Вміст 17-кетостероїдів<br>в мг за добу |                    |
|-------------------|----------------------------------------|--------------------|
|                   | січень<br>1959 р.                      | квітень<br>1959 р. |
| Зюнька . . . . .  | 5,546                                  | 7,62               |
| Жучка . . . . .   | 6,656                                  | 5,385              |
| Ночка . . . . .   | 6,426                                  | 6,421              |
| Білянка . . . . . | 5,844                                  | 6,400              |
| Сільва . . . . .  | 4,156                                  | 8,129              |
| Норка . . . . .   | 5,538                                  | 5,480              |
| Авва . . . . .    | 6,280                                  | 7,820              |

Одержані дані свідчать про те, що введення канцерогенної речовини бетанафтиламіну впливає не тільки місцево на сечовий міхур, а й при-



зводить до певних змін у корі надниркових залоз. Значне підвищення виділення 17-кетостероїдів із сечею при хронічному введенні бетанафтиламіну свідчить про підвищення функціональної активності кори надниркових залоз.

Шість собак, які поряд із згаданими собаками одержували канцероген з 26 березня 1956 р., були піддані експериментальному неврозу. У всіх цих шести собак до початку невротизації був вироблений динамічний стереотип умовних рефлексів за рухово-захисною методикою. Типу вищої нервової діяльності у наших собак ми не визначали за загальноприйнятими тестами, але в процесі досліджень у камері умовних рефлексів були досить чітко виявлені основні риси вищої нервової діяльності кожної тварини. При цьому було встановлено, що з шести піддослідних собак три — Найда, Депа і Сігва — слабкого типу, дві — Рябина і Пальма з переважанням процесів збудження над процесами гальмування. Шоста собака — Джільда — займала проміжне положення між першими двома групами, але в неї помітно було деяке переважання процесів збудження над процесами гальмування, а також відзначалась недостатня лабільність нервових процесів.

Невротизація собак провадилась з березня 1956 р. по травень 1958 р. З цією метою були застосовані надзвичайні подразники: потужна електросирена і сильний електричний струм. Електросирену включали на 10—15 хв. Її дія «підкріплювалась» сильним електрострумом в 30—40 в. Після кількох таких сполучень протягом тривалого часу застосовували одну сирену. Ці надзвичайні подразники викликали дуже значні відхилення у вищій нервовій діяльності тварин, які насамперед проявлялись у порушенні динамічного стереотипу умовних рефлексів (гальмування позитивних умовних рефлексів, розгальмовування диференцировки, подовження латентного періоду умовних рефлексів, фазові явища). Помічались і значні вегетативні порушення: сильна задишка, різке прискорення серцевого ритму, підвищення кров'яного тиску до 260—280 мм, іноді мимовільне сечоспускання і дефекація.

Викликаний таким чином експериментальний невроз у собак підтримувався періодичними включаннями електросирени на 10—20 хв., а також одним тільки перебуванням собак у камері протягом 20—30 хв. Потім сама обстановка камери приводила до таких самих порушень вищої нервової діяльності, вегетативного стану і поведінки тварин.

Отже, в момент, коли були розпочаті дослідження виділення 17-кетостероїдів із сечею (14 травня 1958 р.), ці шість собак були в стані більш-менш глибокого експериментального неврозу. На період з 12 травня по 8 серпня 1958 р. собакам був наданий відпочинок, робота в камері умовних рефлексів не провадилась. Дослідження виділення 17-кетостероїдів провадились протягом травня, червня і липня 1958 р. При цьому було встановлено, що середній вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі невротизованих собак дорівнює 13,463 мг, а індивідуальні коливання становлять 6,973—21,992 мг. Слід зауважити, що ці піддослідні собаки, так само як і ті сім собак, про які мова була вище, одержували бетанафтиламін. Табл. 5 показує вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі кожної з цих собак «невротиків».

Як можна бачити, вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі невротизованих собак значно вищий, ніж у тварин, які тільки одержували канцероген без невротичних порушень вищої нервової діяльності.

Починаючи з 8 серпня 1958 р. невротизація собак (крім Рябини) була відновлена. Вона провадилась за допомогою тих самих засобів: електросирена, «підкріплення» дії електросирени сильним больовим подраз-



Таблиця 5

## Вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі собак-«невротиків»

| Кличка собаки     | Вміст 17-кетостероїдів в мг |                    |                   |
|-------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|
|                   | травень<br>1958 р.          | червень<br>1958 р. | липень<br>1958 р. |
| Найда . . . . .   | 13,641                      | 16,184             | 11,892            |
| Сігва . . . . .   | 16,038                      | 9,228              | 11,988            |
| Депа . . . . .    | 16,533                      | 13,406             | 12,103            |
| Пальма . . . . .  | 15,390                      | 21,992             | 12,798            |
| Рябина . . . . .  | 12,015                      | 14,677             | 14,370            |
| Джільда . . . . . | 15,207                      | 7,909              | 6,973             |

ненням електричним струмом, яке застосовували дуже рідко, перебування собак в камері умовних рефлексів (вплив самої обстановки камери, в якій собак піддавали дії невротизуючих факторів).

У вересні 1958 р. введення канцерогену було припинене у всіх собак.

Проведені в січні і квітні 1959 р. дослідження виявили досить високий вміст 17-кетостероїдів у сечі Найди і Сігви, трохи менший у Депа. В сечі двох собак — Пальми і Джільди — вміст 17-кетостероїдів виявився значно зниженим у порівнянні з показниками, одержаними при першій невротизації. Ці дані наведені в табл. 6.

Таблиця 6

## Вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі собак-«невротиків» через 4 і 7 місяців після припинення введення бетанафтиламіну

| Кличка собаки     | Вміст 17-кетостероїдів в мг |                    |
|-------------------|-----------------------------|--------------------|
|                   | січень<br>1959 р.           | квітень<br>1959 р. |
| Найда . . . . .   | 15,150                      | 15,548             |
| Сігва . . . . .   | 14,389                      | 13,151             |
| Депа . . . . .    | 9,907                       | 7,516              |
| Пальма . . . . .  | 7,657                       | 5,319              |
| Джільда . . . . . | 8,838                       | 4,859              |

Аналізуючи табл. треба мати на увазі, що Найда, Сігва і Депа належали до тварин слабого типу. Невротизація в цей період була не такою інтенсивною, як у перший період. Нагадаємо також, що в цей час собакам уже не вводили канцерогену.

Собаку Рябину з травня 1958 р. уже не піддавали невротизації. У неї вміст 17-кетостероїдів у сечі значно знизився і в середньому становив 3,434 мг на добу.

В травні 1959 р. невротизація собак зовсім була припинена. Проведені в травні і червні того ж року дослідження виявили значне зниження вмісту 17-кетостероїдів у сечі собак. Так, вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі в цей час в середньому становив 7,034 мг з індивідуальними коливаннями в межах 2,275—12,328 мг. Відповідні дані у кожної собаки за цей період наведені в табл. 7.

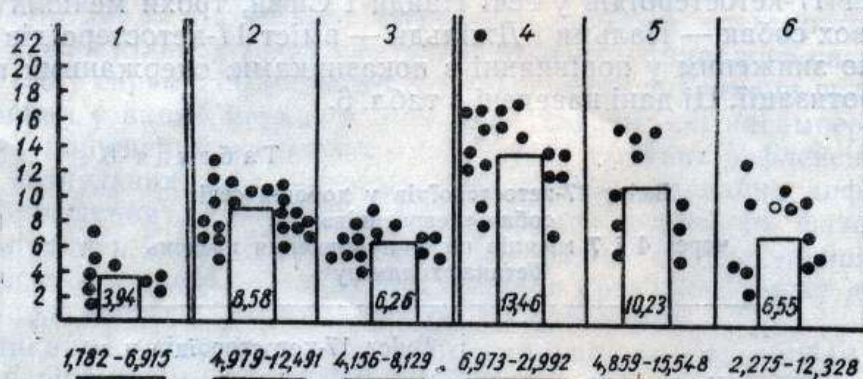


Таблиця 7

Вміст 17-кетостероїдів у добовій сечі собак після  
припинення невротизації

| Кличка собаки     | Вміст 17-кетостероїдів в мг |                    |
|-------------------|-----------------------------|--------------------|
|                   | травень<br>1959 р.          | червень<br>1959 р. |
| Найда . . . . .   | 9,262                       | 10,820             |
| Сігва . . . . .   | 12,328                      | 4,255              |
| Депа . . . . .    | 8,448                       | 6,583              |
| Пальма . . . . .  | 8,574                       | 9,266              |
| Джільда . . . . . | 4,000                       | 4,475              |
| Рябина . . . . .  | 2,275                       | 4,121              |

Всі одержані в цих дослідженнях дані про вплив канцерогенної речовини (бетанафтиламіну), а також експериментального неврозу на виділення корою надниркових залоз 17-кетостероїдів із сечею у собак підсумовані і відображені в діаграмі.



Вміст 17-кетостероїдів в мг в добовій сечі собак (по вертикалі):

1 — контрольні собаки; 2 і 3 — собаки, яких не піддавали експериментальному неврозу; 2 — в період одержання канцерогену; 3 — після припинення введення канцерогену; 4, 5 і 6 — собаки, які були піддані експериментальному неврозу; 4 — в період одержання канцерогену, 5 — після припинення введення канцерогену; 6 — після припинення невротизації.

На основі одержаних даних можна зробити деякі висновки.

По-перше, введення собакам через рот канцерогенної речовини (бетанафтиламіну) в дозах, які застосовуються для індукції у цих тварин пухлин сечового міхура, приводить до посиленого виділення із сечею 17-кетостероїдів. Це свідчить про підвищення функції кори надниркових залоз. Таке посилення функції цих органів можна пояснити безпосереднім впливом канцерогену на системи, зв'язані з функцією згаданих ендокринних залоз, а також патологічними процесами, зумовленими введенням хімічної речовини, особливо в сечовому міхурі. Цистоскопічні і патоморфологічні дослідження показують, що в цей час у сечовому міхурі всіх собак, яким вводили бетанафтиламін, були значні патологічні зміни запального характеру. Не виключена можливість і прямого впливу бетанафтиламіну на функцію кори надниркових залоз.

Слід зауважити, що злоякісні пухлини в сечовому міхурі у собак почали розвиватись лише в кінці періоду, протягом якого провадились дослідження функціонального стану кори надниркових залоз. В берез-



ні—квітні 1959 р. за допомогою біопсії був констатований початок розвитку раку у Найди, Сігви, Джільди, Білянки, Ночки і Норки. Лише у Авви ракова пухлина була виявлена значно раніше — 13 лютого 1958 р.

Звичайно, початок розвитку ракового процесу і наявність злоякісних пухлин у сечовому міхурі могли в деякій мірі відбитись на функціональному стані кори надниркових залоз. Але це важливе питання потребує спеціального висвітлення. Його зараз вивчають, і результати будуть опубліковані окремо.

По-друге, з наведених даних видно, що невротизація собак з одночасним введенням їм бетанафтиламіну значно підвищує виділення 17-кетостероїдів у порівнянні з тими собаками, які тільки одержували канцероген і не були піддані невротизації.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Исиченко Н. А., Гинчерман Е. З., Бюлл. exper. биол. и мед., 6, 1951, с. 426.  
Исиченко Н. А., Гинчерман Е. З., Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 4, 1955, с. 60.  
Трачик Владислав, Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 3, 1957, с. 25.  
Мартиненко А. Г., Физиол. журн. АН УССР, т. VI, № 6, 1960, с. 785.  
Heusheem C., Charlier R., Rev. Belge, 19, 1949, p. 339.  
Lawrence G. H., Endocrinology, 45, 4, 1949, 383.  
Tewell H. E., Freeman S., Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 85, 1954, p. 125.

Надійшла до редакції  
8.IV 1960 р.

### Выделение 17-кетостероидов у собак с экспериментальным неврозом при хроническом введении им бетанафтиламина

Е. М. Самунджан и А. Г. Мартыненко

Лаборатория компенсаторных и защитных функций Института физиологии  
им. А. А. Богомольца Академии наук УССР, Киев

#### Резюме

Исследования проведены на 16 собаках-самках. Из них три не подвергались никаким экспериментальным воздействиям. У них только определялось содержание 17-кетостероидов в суточной моче. Остальные 13 собак ежедневно получали по 20 мг бетанафтиламина на 1 кг веса животного, а в конце периода исследований — по 30 мг на 1 кг веса. Из этих же 13 собак шесть животных подвергались, кроме того, экспериментальному неврозу.

При этом оказалось, что наиболее низкие показатели, характеризующие содержание 17-кетостероидов в суточной моче, были у контрольных собак, не получавших канцерогенного вещества (бетанафтиламина) и не подвергавшихся экспериментальному неврозу. У животных другой группы (семь собак), которым давали бетанафтиламин, выявлено повышенное содержание 17-кетостероидов по сравнению с контрольными собаками. Наиболее высокое содержание 17-кетостероидов в моче обнаружено у шести собак, получавших канцерогенное вещество и одновременно подвергавшихся экспериментальному неврозу.

Увеличение выделения 17-кетостероидов при введении бетанафтиламина и одновременном экспериментальном неврозе, повидимому, свидетельствует о повышении функционального состояния коры надпочечников при этих воздействиях.



## Isolation of 17-ketosteroids in Dogs with Experimental Neurosis on Chronic Injections of Beta-Naphthylamine

E. M. Samundzhan and A. G. Martinenko

Laboratory of Compensatory and Defensive Functions of the  
A. A. Bogomoletz Institute of Physiology of the Academy of  
Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

### Summary

Experiments were conducted on sixteen female dogs, three of which served as controls and were not subjected to any experimental procedures; seven dogs received daily doses of a cancerogenic substance, beta-naphthylamine, in amounts of 20 mg per kg of body weight of the animal and, at the end of the experimental period, 30 mg per kg of body weight; six dogs received beta-naphthylamine in similar doses and were simultaneously subjected to experimental neurosis. Injection of beta-naphthylamine raises the functional state of the adrenal cortex and promotes a rise in the 17-ketosteroid content in the daily urine of the animals. Still higher quantities of 17-ketosteroids in the urine were found in dogs that were subjected to experimental neurosis in addition to injections of the cancerogenic substance.