

ГАЛЬМУВАННЯ СЕКРЕЦІЇ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ З ДОПОМОГОЮ *o,n'*-ДДД

В. П. Комісаренко, О. Г. Резніков

Київський науково-дослідний інститут ендокринології і обміну речовин

Застосування інгібіторів ферментів і метаболізму значно розширює можливості проникнення в суть фізіологічних і біохімічних процесів. Зокрема, розроблення методів блокування біосинтезу кортикостероїдів з допомогою хімічних сполук має велике значення для експериментальної і клінічної ендокринології.

Галузь можливого застосування інгібіторів кори надниркових залоз в ендокринології охоплює експериментальне відтворення гіпокортицизму, вибіркоче виключення гормоноутворення для дослідження фізіологічної ролі окремих кортикостероїдів, створення експериментальних моделей різних дисфункціональних станів кори надниркових залоз, придатних для вивчення їх патогенезу і ефективності методів лікування, а також консервативне лікування синдрому Іценка — Кушінга, гормональноактивних пухлин кори надниркових залоз, гіперальдостеронізму та інших форм патології. Тому цілком зрозуміла настійливість, з якою ось уже протягом 15—20 років проводяться пошуки адренкортикальних інгібіторів. Результати досліджень у даному напрямку підсумовані у відповідних оглядових статтях [2, 10, 29].

Незважаючи на те, що тепер уже відомі десятки сполук, здатних вибірково блокувати біосинтез кортикостероїдів або викликати атрофію кори надниркових залоз, жодна з них не дістала широкого застосування. Це пов'язано з токсичністю або недостатньою активністю препаратів, з наявністю у деяких із них серйозних побічних ефектів, а також з відсутністю фундаментальних досліджень механізму дії багатьох із цих сполук.

У пошуках ефективних засобів для виключення гормоноутворення в корі надниркових залоз ми завернулись до орто-, пара-, прим-ізомеру дихлордифенілдихлоретану (*o,n'*-ДДД). З допомогою цієї сполуки нам вдалося в експерименті викликати пригнічення функції кори надниркових залоз. При цьому одержано ряд нових фактів щодо залежності адренкортиколітичної дії від дози інгібітора, впливу *o,n'*-ДДД на глюкокортикоїдну функцію, на електролітний баланс. Спеціальну увагу було приділено аналізу видових відмінностей в реакції надниркових залоз на *o,n'*-ДДД.

Далі буде наведена характеристика *o,n'*-ДДД як інгібітора функції кори надниркових залоз, основана на результатах власних досліджень і найважливіших літературних даних.

¹ Препарат *o,n'*-ДДД синтезовано Я. Г. Бальйоном та М. Д. Шульман у Київському науково-дослідному інституті ендокринології та обміну речовин.

Загальні відомості про *o,n'*-ДДД

У 1948 р. Нельсон і Вудард [27], здійснюючи токсикологічні дослідження інсектициду ДДД, виявили його цитотоксичний вплив на кору надниркових залоз собак. З того часу було опубліковано чимало праць, присвячених даному препарату. Проте, кілька років тому стало ясно, що виникла необхідність у переоцінці зібраного матеріалу. Така необхідність пояснювалась не тільки тим, що на той час з'явилися точні біохімічні методи дослідження функції кори надниркових залоз, але переважно тим, що виявились різкі відмінності в адренокортикотичній активності окремих ізомерів ДДД — орто, пара- і пара, пара-ізомерів.

Як показали Ніколс і Хеннігар [30], а згодом Куето і Браун [14], цитотоксична активність щодо кори надниркових залоз властива *o,n'*-ДДД і відсутня у *n,n'*-ДДД. Водночас вміст активного ізомеру в технічному продукті, дослідженому Нельсоном і Вудардом та іншими авторами [1, 2], незначний (5—7%) порівняно з *n,n'*-ДДД (80—90%). Наявність у технічному ДДД домішки високотоксичного ДДТ ще більше ускладнює реальну картину впливу *o,n'*-ДДД на структуру і функцію кори надниркових залоз і стан організму в цілому.

Отже, обов'язковою умовою таких експериментів є використання однорідних за ізомерним складом речовин. Стосовно до *o,n'*-ДДД це означає, що лише ті факти можна визнати достовірними, які одержані в результаті дослідження чистого *o,n'*-ДДД, а не технічного продукту.

Сполука *o,n'*-ДДД це хлорпохідна дифенілетану. Хімічна структура інгібітора наведена на рис. 1. Це дрібнокристалічний порошок білого кольору, без смаку і запаху. Плавиться при температурі 76—77°С. Добре розчинний у рослинних оліях, в етанолі, в пропіленгліколі. У воді не розчинюється.

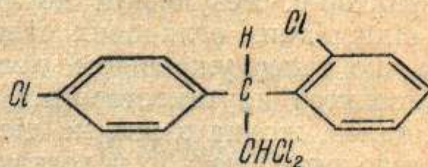


Рис. 1. Хімічна структура *o,n'*-ДДД.

Препарат ефективний як при пероральному, так і парентеральному введенні в організм. За даними Мой [24], з шлунково-кишкового тракту людини всмоктується лише 35—40% *o,n'*-ДДД, решта виділяється з калом у незміненому вигляді. Розподіл інгібітора в організмі характеризується переважним відкладанням його в жировмісних тканинах і органах. Кумулятивна здатність *o,n'*-ДДД досить висока: повне очищення організму від *o,n'*-ДДД та його метаболітів настає через шість—дев'ять тижнів після введення речовини в організм. Метаболіти *o,n'*-ДДД виділяються із сечею і жовчю.

Існує думка, що ступінь адренокортикотичної активності технічного ДДД і окремих ізомерів визначається їх розчинністю в маслах, і, отже, повнотою всмоктування їх з шлунково-кишкового тракту при прийомі всередину. З цим важко погодитися, оскільки більш високий розчинності *o,n'*-ДДД, порівняно з технічним ДДД, відповідає його менша всмоктуваність у травному тракті (повнота всмоктування технічного ДДД становить 90% [15]). Можливо, проте, що фактор розчинно-

сті в жирах виявляється вирішальним для створення діючої концентрації ізомерів ДДД у багатій на ліпіди тканині кори надниркових залоз.

У людини і чутливих до інгібітора видів тварин *o,n'*-ДДД викликає дегенеративні і некротичні зміни в пучковій і сітчастій зонах, супроводжувані значним зниженням секреції кортикостероїдів [14, 29, 35, 36]. Встановлення цього факту привело до спроб лікування гіперкортицизму з допомогою *o,n'*-ДДД. Описаний позитивний ефект інгібітора при синдромі Іценка — Кушінга, раку кори надниркових залоз, аденогенітальному синдромі [8, 9, 16, 23, 34]. Поряд з поліпшенням клінічного стану хворих відзначено виразне зменшення екскреції 17-оксикортикостероїдів і 17-кетостероїдів із сечею.

На жаль, практичне використання *o,n'*-ДДД в медицині не вийшло за рамки попередніх клінічних досліджень. Головною перешкодою на шляху до широкого впровадження інгібітора були дві обставини. По-перше, при введенні *o,n'*-ДДД хворим часто виникали ознаки загальнотоксичної дії — анорексія, болі в животі, тремор кінцівок, зуд шкіри. Важливо, проте, що функція печінки, нирок і кісткового мозку при цьому не порушувалась [8], а деяким авторам [20, 34] вдавалось одержати позитивний лікувальний ефект без помітних токсичних реакцій. По-друге, клінічні дослідження *o,n'*-ДДД були розпочаті, як нам здається, дещо передчасно, оскільки адренкортиколітичні і токсичні властивості *o,n'*-ДДД в експерименті були вивчені вкрай недостатньо. Не виключено, що застосування максимально очищеного препарату *o,n'*-ДДД і правильний вибір дози та схеми лікування у відповідності до фармакологічної характеристики інгібітора дозволять широко застосовувати його для лікування ряду захворювань.

Вплив *o,n'*-ДДД на кору надниркових залоз собак

З усіх досліджених видів тварин найчутливішими до адренкортиколітичного впливу *o,n'*-ДДД були собаки. Саме у собак можна найбільш повно відтворити зміни структури і функції кори надниркових залоз, спостережувані при введенні інгібітора в організм людини.

Нами встановлено, що щоденне введення *o,n'*-ДДД собакам середину по 25, 50 або 100 мг/кг у вигляді порошку або 25%-ного розчину в кукурудзяній олії протягом одного тижня закономірно призводить до пригнічення функції кори надниркових залоз.

Базальний рівень гідрокортизону у периферичній плазмі у 22 інтактних тварин до введення *o,n'*-ДДД становив у середньому $5,9 \pm 0,3$ мкг%. На восьмий день експерименту цей рівень у п'яти собак значно знизився (до 0,2—4,4 мкг%), а у решти 17 собак визначити наявність гідрокортизону в плазмі не вдалося. Пізніше, на фоні введення інгібітора (до чотирьох тижнів), концентрація гідрокортизону знизилася до нуля у всіх тварин, які одержували *o,n'*-ДДД по 50 і 100 мг/кг. Лише при дозі 25 мг/кг з допомогою повторних аналізів іноді вдавалось виявити сліди гормону у плазмі.

Особливо чітко гальмування функції залоз проявляється у повному пригніченні кортикостероїдної відповіді на стимуляцію АКТГ. У 21 інтактного собаки концентрація гідрокортизону у плазмі, виміряна флюорометричним методом, через дві години після внутрішньої ін'єкції АКТГ (20 од.) становила у середньому $15,5 \pm 1,3$ мкг%. У цих же собак, які одержували *o,n'*-ДДД за згаданою схемою, введення АКТГ на восьмий день досліду жодного разу не викликало появи або збільшення концентрації гідрокортизону в крові.

Зміни торкаються, видимо, не тільки глюкокортикоїдної, але й мінералокортикоїдної функції надниркових залоз. Про це посередньо свідчать результати визначення вмісту іонів натрію і калію в плазмі крові (табл. 1). Під впливом *o,n'*-ДДД відбувається зниження концентрації іонів натрію і підвищення концентрації іонів калію, в результаті чого помітно зменшується коефіцієнт Na/K (рис. 2).

Достовірні зміни показників електролітної рівноваги виявляються тим раніше, чим більшу дозу інгібітора одержує тварина. Величина, що характеризує відношення концентрацій натрію і калію, наприкінці спостереження зменшується в півтора — два рази: з $22,4 \pm 0,8$ в нормі до $12,7 \pm 0,6$ ($p < 0,02$), $16,0 \pm 1,5$ ($p < 0,01$) або $12,6$ залежно від дози (відповідно 25, 50 і 100 мг/кг). Це тим більш цікаво, що при використанні технічного ДДД виявити чітке порушення водно-сольової рівноваги не вдавалось [12, 31].

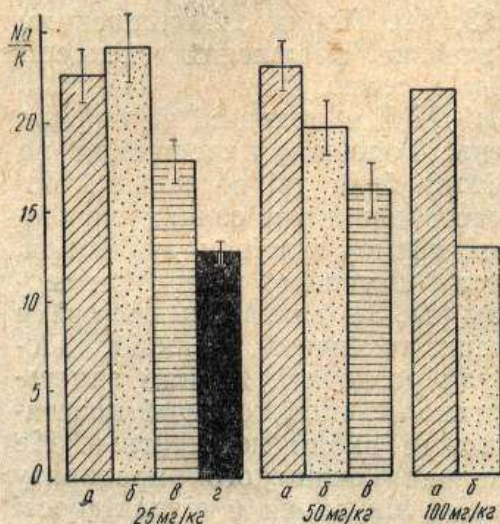


Рис. 2. Зміна співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в плазмі собак при введенні *o,n'*-ДДД $M \pm m$:

a — перед введенням *o,n'*-ДДД, *b* — через один тиждень, *v* — через два тижні, *z* — через чотири тижні після початку введення.

Таблиця 1

Вміст іонів натрію і калію у плазмі собак при введенні *o,n'*-ДДД

Кількість собак	Доза <i>o,n'</i> -ДДД (в мг/кг)	Назва елемента	Вміст іонів (в мг %)			
			до введення <i>o,n'</i> -ДДД	Після початку введення препарату		
				через 1 тиждень	через 2 тижні	через 4 тижні
6	25	Натрій	$346,5 \pm 18,3$	$361,0 \pm 16,3$ $p > 0,7$	$300,3 \pm 28,6$ $p > 0,1$	$252,3 \pm 18,3$ $p < 0,05$
		Калій	$15,5 \pm 0,5$	$15,1 \pm 0,7$ $p > 0,6$	$16,2 \pm 1,3$ $p > 0,6$	$19,7 \pm 1,6$ $p < 0,05$
8	50	Натрій	$353,6 \pm 17,3$	$313,6 \pm 10,8$ $p < 0,05$	$288,0 \pm 10,8$ $p < 0,02$	
		Калій	$15,6 \pm 0,6$	$16,4 \pm 0,9$ $p > 0,6$	$18,9 \pm 1,8$ $p = 0,05$	
3	100	Натрій	$355,0 (353-356)^1$	$303,3 (288-313)$		
		Калій	$16,7 (14,9-18,3)$	$23,9 (22,0-25,0)$		

¹ У дужках наведені крайні значення концентрацій.

Порівнюючи динаміку показників глюкокортикоїдної і мінералокортикоїдної функцій, ми прийшли до висновку, що утворення мінералокортикоїдів при введенні *o,n'*-ДДД порушується значно пізніше, ніж біосинтез гідрокортизону. Це дозволяє пояснити ту дивну на перший погляд обставину, що, незважаючи на зареєстроване біохімічними методами пригнічення функції кори надниркових залоз, загальний стан і

поведінка собак протягом тривалого часу залишаються без видимих змін, характерних для надниркової недостатності. При введенні *o,n'*-ДДД по 25 мг/кг собаки живуть не менше місяця, а доза 50—100 мг/кг викликає загибель собак не раніше, ніж через 10—15 днів. За два-три дні до загибелі стан тварин раптово і різко погіршувався: виникала гіподинамія, анорексія, знижувався кров'яний тиск, розвивалось збезводнення організму з характерним збільшенням гематокриту. Погіршення стану і дальша загибель піддослідних собак пов'язані з тим, що цитотоксичний вплив *o,n'*-ДДД, спочатку локалізований у внутрішніх зонах кори надниркових залоз, поширюється і на клубочкову зону, де продукуються мінералокортикоїди.

На розтині собак виявлена атрофія коркового шару надниркових залоз. При гістологічному дослідженні аутопсійного матеріалу Гордієнко [5, 6] спостерігав глибоку деструкцію, крововиливи і розростання сполучної тканини в пучковій і сітчастій зонах кори надниркових залоз. Гістохімічні реакції свідчили про зменшення у корі кількості ліпідів і кортикоїдів, зниження активності ряду окислювально-відновних ферментів. Структура клубочкової зони порушувалась менш значно.

Відсутність гістологічних змін у мозковій речовині надниркових залоз, у печінці, нирках, серці та інших органах упевнює в достатній вибірковості цитотоксичного впливу *o,n'*-ДДД і дозволяє припустити, що його загальна токсичність не така висока, як гадали.

Введення *o,n'*-ДДД чотирьом собакам всередину по 10 мг/кг протягом місяця не приводило в наших дослідах до пригнічення утворення кортикостероїдів (незалежно від того, чи був він застосований у вигляді порошку або масляного розчину).

Прийнято вважати, що використання масляного розчину значно підвищує всмоктування інгібітора та його ефективність при пероральному введенні [29]. У нас, проте, склалось уявлення, що розчин *o,n'*-ДДД у кукурудзяній олії не набагато ефективніший від порошку. Різниця полягає в тому, що собаки, яким вводили інгібітор у масляному розчині, гинуть дещо раніше, ніж ті, яким вводили порошок *o,n'*-ДДД.

Швидкість і характер відновлення структури і функції кори надниркових залоз собак після припинення введення *o,n'*-ДДД не описані в літературі (є лише дані про технічний ДДД [29]). Нами встановлено, що введення порошку *o,n'*-ДДД всередину по 100 мг/кг протягом десяти днів викликає необоротні зміни в корі надниркових залоз — атрофію, блокаду секреції кортикостероїдів. З трьох піддослідних собак два загинули через чотири дні після припинення введення інгібітора, а один собака — через три тижні при явищах гіпокортицизму. Питання про реституцію потребує поглибленого дослідження.

Вплив *o,n'*-ДДД на надниркові залози курей

Гальмування секреції кортикостероїдів з допомогою *o,n'*-ДДД можна здійснити не тільки у собак, але також і у курей. Цей факт встановлений нами в дослідах на півнях галаганської породи віком 12—16 тижнів і на тижневих курчатах обох статей породи «білий леггорн».

На рис. 3 наведена динаміка вмісту кортикостерону — головного продукту біосинтезу кортикостероїдів у птахів [25, 32] у плазмі периферичної крові півнів, яким вводили порошок *o,n'*-ДДД всередину по 100 мг/кг. Спостерігається виражене зниження концентрації гормону з $7,1 \pm 0,7$ мкг% до $1,2 \pm 0,2$ мкг% наприкінці досліду, тобто після

чотиритижневого періоду введення інгібітора ($p < 0,001$). Деяке підвищення концентрації кортикостерону через тиждень відзначено не тільки у піддослідних, але й у контрольних птахів, і при порівнянні з вихідними даними виявилось недостовірним ($p > 0,05$).

Введення *o,n'*-ДДД в дозі 50 мг/кг протягом місяця призвело до зменшення вмісту кортикостерону у десяти півнів у середньому з

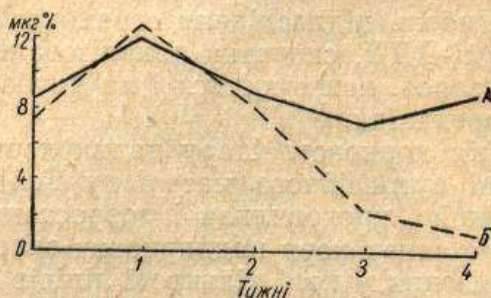
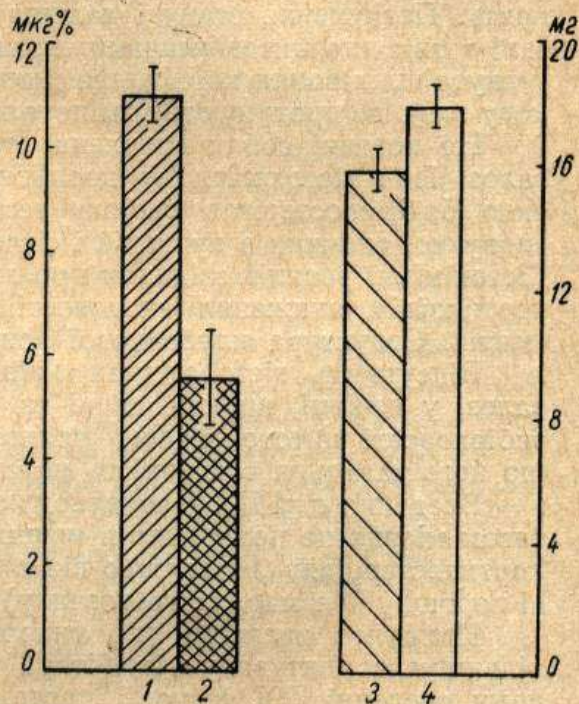


Рис. 3. Динаміка вмісту кортикостерону в периферичній плазмі півнів при введенні *o,n'*-ДДД по 100 мг/кг (середні дані). А — дослід (п'ять півнів), Б — контроль (два півні).

Рис. 4. Вміст кортикостерону в периферичній плазмі і вага надниркових залоз курчат в нормі і після десятиденного введення *o,n'*-ДДД по 10 мг/100г ваги тіла ($M \pm m$). 1 — вміст кортикостерону в контролі (32 курчат), 2 — в досліді (31 курча); 3 — вага надниркових залоз у контролі (39 курчат), 4 — в досліді (32 курчат).



$5,5 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 0,2$ мкг% ($p < 0,001$). Слід відзначити, що атрофії надниркових залоз у півнів не відзначено, навпаки, залози були дещо гіпертрофічні.

Курчатам щодня робили внутрим'язові ін'єкції розчину *o,n'*-ДДД у кукурудзяній олії з розрахунку: 10 мг речовини на 100 г ваги тіла. Контрольним птахам вводили олію.

Через десять днів курчат декапітували, зважували надниркові залози, у плазмі визначали вміст кортикостерону. Рівень гормону у піддослідних курчат виявився вдвоє нижчим ($5,6 \pm 0,5$ мкг%), ніж у контрольних ($11,0 \pm 0,9$ мкг%), $p < 0,001$. Водночас вага надниркових залоз збільшилася: у досліді $18,1 \pm 0,6$ мг, у контролі — $16,0 \pm 0,6$ мг, ($p < 0,02$; рис. 4).

Концентрація гормонів у плазмі є, як відомо, інтегральною величиною, вислідною двох процесів — секреції гормонів та їх метаболізму. Під впливом *o,n'*-ДДД порушується метаболізм кортикостероїдів [11, 21, 22, 23]. При цьому час їх перебування у кровоносному руслі в незміненому вигляді не зменшується [11, 33]. Тому зменшення вмісту кортикостерону плазми при введенні *o,n'*-ДДД курям слід розцінювати не як результат прискореного виходу його з крові, а як наслідок гальмування секреції гормону. Цей висновок підтверджується непрямими даними Ньюкамера [28] про зниження сумарної кількості Δ^4 -3-кетостероїдів у плазмі курчат, яким вводили *o,n'*-ДДД, і спостереженнями Глік і Уотлі [17], які описали зменшення утилізації холестерину в надниркових залозах таких курчат після внутрим'язового введення АКТГ.

Порівняно з собаками кури менш чутливі до специфічного впливу *o,n'*-ДДД. Найбільш чітко це виявляється у відсутності цитотоксичних змін в надниркових залозах курей, що може бути зумовлено їх морфологічними особливостями (відсутністю чіткого розмежування тканини залози на корковий шар і мозкову речовину).

Особливої уваги заслуговує гіпертрофія надниркових залоз курей після введення *o,n'*-ДДД. Гальмування секреції кортикостероїдів у поєднанні з гіпертрофією залоз характерне для півнів, яким вводили інший блокатор — метопірон [26]. Це дозволяє припустити при введенні *o,n'*-ДДД спільний з метопіроном механізм гіпертрофії надниркових залоз, який полягає у підвищеному виділенні АКТГ внаслідок блокади біосинтезу 11-оксикортикостероїдів за принципом зворотного зв'язку.

Секреція гідрокортизону у морських свинок при введенні *o,n'*-ДДД

Функціональний стан кори надниркових залоз морських свинок при введенні *o,n'*-ДДД не описаний в літературі. В результаті проведених нами досліджень було встановлено, що секреція кортикостероїдів у даного виду тварин при цьому не пригнічується [4].

Морські свинки задовільно переносять щоденне введення *o,n'*-ДДД по 100 мг/кг всередину або внутрим'язово протягом 30 днів і більше. Секреція 17-оксикортикостероїдів із сечею протягом дослідження істотно не змінюється. Не порушується і такий важливий показник, як вміст гідрокортизону в плазмі венозної крові, що відтікає від надниркових залоз. У стані стресу, зумовленого лапаротомією і нембуталовим наркозом, надниркова залоза морської свинки (якій протягом трьох тижнів вводили *o,n'*-ДДД парентерально по 100 мг/кг) секретує у плазму в середньому 343 ± 70 мкг гідрокортизону протягом однієї години (у переобчисленні на грам ваги залози). Майже такий самий рівень секреції спостерігається і у тварин контрольної групи (391 ± 99 мкг/г/год). При пероральному способі введення препарату відповідно — 447 ± 72 і 409 ± 81 мкг/г/год.

В обох випадках різниця статистично недостовірною ($p > 0,6$). Концентрація гідрокортизону в плазмі периферичної крові також не змінюється. За даними Гордієнка, опублікованими в нашій спільній статті [6], атрофічні і деструктивні зміни у корі надниркових залоз відсутні.

Можливі механізми специфічної активності *o,n'*-ДДД

Дотепер розв'язання даного питання перебуває в стадії будування гіпотез. Який би не мала вигляд у майбутньому теорія адренкортиколітичного впливу *o,n'*-ДДД, вона має пояснити принаймні два факти: вибірковість ураження кори надниркових залоз і неоднакову чутливість тварин до інгібітора. Перше, видимо, можна буде пов'язати з високою кумулятивною здатністю надниркової тканини щодо *o,n'*-ДДД або з особливою чутливістю систем забезпечення життя клітин і біосинтезу кортикостероїдів до наявності *o,n'*-ДДД. Що ж до з'ясування причин видових відмінностей у реакції на інгібітор, то тут усе не менш складно.

Багато дослідників звернули увагу на те, що *o,n'*-ДДД спричиняє адренкортиколітичний вплив лише при переважанні гідрокортизону у

спектрі секретованих кортикостероїдів (людина, собака, вівця) і не-ефективний при введенні тим тваринам, у яких кора надниркових залоз синтезує переважно кортикостерон (щур, кролик). Такий підхід до пояснення механізму видової специфічності інгібітора вступає в суперечність з результатами наших досліджень, наведених у табл. 2.

Як видно з табл. 2, кількісне переважання гідрокортизону або кортикостерону у групі кінцевих продуктів біосинтезу кортикостероїдів не визначає чутливості надниркових залоз до *o,n'*-ДДД.

Таблиця 2

Порівняння видової чутливості до *o,n'*-ДДД
з особливостями біосинтезу кортикостероїдів

Об'єкт дослідження	Основний кортикостероїд	Вплив <i>o,n'</i> -ДДД на кору надниркових залоз	
		Блокада секретії	Атрофія
Собаки	Гідрокортизон	+	+
Морські свинки	Гідрокортизон	—	—
Кури	Кортикостерон	+	—

Знаком «+» позначена наявність, знаком «—» — відсутність ефекту.

Водночас ми приходимо до ще одного важливого висновку, який полягає в тому, що гальмування секретії кортикостероїдів при введенні *o,n'*-ДДД не завжди є результатом деструкції клітин кори надниркових залоз. Відсутність атрофії надниркових залоз у курей поряд із зменшенням утворення кортикостерону свідчить про те, що блокада в даному випадку має функціональний характер, а дія *o,n'*-ДДД на целолярному рівні не обов'язкова, як це вважали раніше [2, 29]. Тому вивчення видових відмінностей має спиратися передусім на функціональні, а не морфологічні критерії.

Загальновизнано, що гальмування секретії кортикостероїдів здійснюється в результаті безпосередньої дії *o,n'*-ДДД на надниркові залози. Водночас досить спірним є питання про те, чи є необхідним попереднє перетворення *o,n'*-ДДД на якусь активну метаболічну форму для прояву специфічної дії інгібітора, як це припускають деякі автори [18, 19]. Тепер ми маємо дані, одержані в досліджах *in vitro*, які дозволяють заперечувати згадану можливість (результати цих досліджень будуть опубліковані окремо).

Великий інтерес становить дослідження молекулярного механізму дії *o,n'*-ДДД. Є нечисленні повідомлення [13, 18], які дозволяють трактувати цю дію як результат гальмування активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази — ферменту, при участі якого утворюється один з найважливіших кофакторів біосинтезу кортикостероїдів — відновлена форма нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ·Н₂). Зміни ферментативної активності корелюють з рівнем секретії кортикостероїдів: вони виявлені у собак, які відповідають на введення *o,n'*-ДДД гальмуванням секретії гормонів, і не виявлені у щурів, рефрактерних до адренкортиколітичної дії препарату [18]. У нашій лабораторії А. С. Микоша встановив, що активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в тканині надниркових залоз собак при введенні *o,n'*-ДДД зменшується, а у морських свинок не змінюється. Це узгоджується з одержаними нами даними про чутливість собак до *o,n'*-ДДД і відсутність гальмівного впливу речовини на утворення кортикостероїдів у морських свинок.

Деякі актуальні питання експериментального вивчення *o,n'*-ДДД

Здатність *o,n'*-ДДД блокувати гормоноутворення в корі надниркових залоз людини і деяких видів тварин можна вважати твердо встановленою. Водночас доведеться вирішити ще ряд важливих питань щодо механізму дії інгібітора, причин видових відмінностей тощо.

Для розуміння складної сукупності явищ, що розвиваються в організмі в результаті введення *o,n'*-ДДД, багато може дати вивчення розподілу та метаболізму *o,n'*-ДДД в тканинах. Виявлення видових відмінностей в нагромадженні *o,n'*-ДДД корою надниркових залоз могло б пояснити неоднакову чутливість тварин до інгібітора.

У зв'язку з відсутністю прямих даних про вплив *o,n'*-ДДД на секрецію мінералокортикоїдних гормонів дуже актуальне вивчення біосинтезу альдостерону залежно від різних доз, строків і способів введення інгібітора. Не менш важливо одержати нові дані про долю кортикостероїдів у організмі тварин, які зазнали дії *o,n'*-ДДД, зокрема, про зв'язувальну здатність транскортину плазми і особливості метаболізму гормонів.

Одна з найближчих задач у даній галузі — розвиток досліджень по з'ясуванню молекулярного механізму блокади кори надниркових залоз з допомогою *o,n'*-ДДД. Сучасна біохімія має методи, що дозволяють детально вивчити при цьому окремі етапи біосинтезу кортикостероїдів, а також стан ферментних систем, які забезпечують нормальний перебіг найважливіших біохімічних реакцій.

Спільність багатьох ланок біосинтезу кортикостероїдів, андрогенів і естрогенів робить доцільним вивчення впливу *o,n'*-ДДД на утворення статевих гормонів. Бажано також одержати відомості про дію інгібітора на функцію щитовидної залози, інсулярного апарата та інших ендокринних органів.

У світлі експериментальних даних [7] про антипухлинні властивості *o,n'*-ДДД необхідно вивчити вплив цієї сполуки на індукцибельність і ріст різних штамів перещепнених та індукованих пухлин. При цьому важливо встановити, чи протипухлинний вплив *o,n'*-ДДД опосередкований через ендокринні органи.

З'ясування згаданих питань створює теоретичну базу для впровадження *o,n'*-ДДД в експериментальну і клінічну медицину. Досліди в цьому напрямку виправдані тим, що, як пише відомий ензимолог Уєб, «вивчення нових інгібіторів... або вивчення дії відомих інгібіторів на нові системи приводить до нових уявлень щодо основних принципів організації біологічних систем на всіх рівнях, і науковий пошук винагороджується задоволенням від усвідомлення того, що одержані дані необхідні для більш повного пізнання клітин і не менш необхідні для боротьби з захворюваннями людини».

Література

1. Зак К. П. и Маевская И. П.—Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1964, 10, 2, 77.
2. Комиссаренко В. П., Зак К. П.—Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1964, 10, 4, 108.
3. Комиссаренко В. П., Резников А. Г.—В сб.: Принципы эксперим. моделирования патол. процессов, К., 1967, 61.
4. Комиссаренко В. П., Резников А. Г.—Пробл. эндокринологии, 1969, 15.
5. Komissarenko V. P., Reznikov A. G., Gordienko V. M., Zak K. P.—Endocrinologia Experimentalis, 1968, 2, 21.

6. Комиссаренко В. П., Гордиенко В. М., Петрунь Н. М., Резников А. Г.—Тез. докл. научн. конфер. по пробл.: Щитовидная железа и надпочечники, К., 1968, 22.
7. Миненкова Е. А., Вермель Е. М.—Вопросы онкол., 1966, 12, 4, 50.
8. Bergenstal D., Hertz R., Lipsett M. and Moy R.—Am. Intern. Med., 1960, 53, 4, 672.
9. Bergenstal D., Lipsett M., Moy R. and Hertz R.—Trans. Ass. Amer. Physicians, 1959, 72, 341.
10. Bethune J., Nelson D.—Disease-a-Month., 1962, Apr. 1.
11. Bledsoe T., Island D., Ney R., Liddle G.—J. Clin. Endocr., 1964, 24, 12, 1303.
12. Brown J., Griffin J., Smith III R., Anason A.—Metabolism, Clin. a. Exptl., 1956, 5, 594.
13. Cazorla A., Moncloa F.—Science, 1962, 136, 47.
14. Cueto C. and Brown J.—Endocrinology, 1958, 62, 3, 334.
15. Finnegan J., Haag H., Larson P.—Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1949, 72, 357.
16. Geyer G., Schüller E.—Klin. Wschr., 1962, 40, 14, 734.
17. Glick B., Wiatley S.—Experientia, 1966, 22, 3, 179.
18. Grady H., Azarnoff D., Creagar R., Huffman D., Nichols J.—Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med., 1965, 119, 1, 238.
19. Inoi T., Gericke P., Horton W.—J. Org. Chem., 1962, 27, 12, 4597.
20. Klotz H., Avril J., Chimenes H., Leétoun P., Mary F.—Ann. Endocrinol., 1961, 22, 6, 928.
21. Kupfer D., Balazs T., Buyske D.—Life Sci., 1964, 3, 9, 959.
22. Kupfer D., Peets L.—Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 5, 573.
23. Molnar G., Bahn R., Mattox V.—Cancer, 1963, 16, 259.
24. Moy R.—J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 296.
25. Nagra C., Baum G., Meyer R.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 105, 1, 68.
26. Nagra C., Sauers A., Wittmaier H.—Gen. and Compar. Endocrinol., 1965, 5, 1, 69.
27. Nelson A. and Woodard G.—Fed. Proc., 1948, 7, 277.
28. Newcomer W.—Am. J. Physiol., 1959, 196, 276.
29. Nichols J.—In: The Adrenal Cortex, Moon H. D. (Ed.), N. Y., 1961, 84.
30. Nichols J. and Hennigar G.—Exptl. Med. Surg., 1957, 15, 310.
31. Nichols J. and Sheehan H.—Endocrinology, 1952, 51, 362.
32. Roos R.—Gen. and Compar. Endocrinol., 1961, 1, 5—6, 494.
33. Southren A., Tochimoto S., Isurugi K., Gordon G., Krikun E., Stipulkowski W.—Steroids, 1966, 7, 1, 11.
34. Southren A., Weisenfeld S., Laufer A., Goldner M.—J. Clin. Endocr. a. Metabol., 1961, 21, 2, 201.
35. Tullner W., Hertz R.—Endocrinology, 1960, 66, 3, 494.
36. Vilar O., Tullner W.—Endocrinology, 1959, 65, 1, 80.

ТОРМОЖЕНИЕ СЕКРЕЦИИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ПОМОЩИ *o,n'*-ДДД

В. П. Комиссаренко, А. Г. Резников

Киевский научно-исследовательский институт эндокринологии
и обмена веществ

Резюме

В опытах на собаках, курах и морских свинках изучено влияние орто, пара-изомера дихлордифенилдихлорэтана (*o, n'*-ДДД) на секрецию кортикостероидов. Введение *o, n'*-ДДД собакам блокирует образование глюкокортикоидных гормонов, изменяет содержание электролитов в крови, вызывает деструкцию коры надпочечных желез. У кур в результате введения ингибитора уменьшается уровень кортикостерона плазмы, увеличивается вес надпочечников. Препарат не способен тормозить функцию коры надпочечников у морских свинок.

На основании собственных и литературных данных обсуждаются возможные механизмы адrenокортиколитического действия *o, n'*-ДДД. Авторы рассматривают также некоторые актуальные вопросы экспериментального изучения *o,n'*-ДДД.

THE INHIBITION OF THE SECRETION OF THE CORTICOSTEROIDS BY *o*, *p'*-DDD

V. P. Komissarenko, A. G. Reznikov

Institute of Endocrinology and Metabolism, Kiev

Summary

The effect of 1,1-dichloro-2-(*o*-chlorophenyl)-2-(*p*-chlorophenyl)-ethane (*o*, *p'*-DDD) on the secretion of the corticosteroids was studied in the experiments on dogs, guinea-pigs, cockerels and chickens.

Introduction of *o*, *p'*-DDD into the dogs blockades the formation of glucocorticoid hormones, changes the content of the electrolytes in the blood, provokes the destruction of the adrenal cortex. At the cockerels and chickens the introduction of the inhibitor decreases the level of the corticosterone in the plasma, increases the adrenal weight. The preparation is not able to inhibit the function of the adrenal cortex at the guinea-pigs.

On the base of the author's and literary data the possible mechanism of the adrenocorticolytic effect of the *o*, *p'*-DDD is discussed. The authors consider also some actual questions of the experimental studying of *o*, *p'*-DDD.